

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. November 2005 (03.11.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/103037 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 403/14**,
471/04, 413/14, A61K 31/551, A61P 25/06

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/004104

(22) Internationales Anmeldedatum:
18. April 2005 (18.04.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 019 492.0 22. April 2004 (22.04.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von DE, US): **BOEHRINGER INGELHEIM INTER-
NATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216
INGELHEIM (DE).

(71) Anmelder (nur für DE): **BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Binger Strasse
173, 55216 INGELHEIM (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **MUELLER,
Stephan Georg** [DE/DE]; Maelzerstrasse 13, 88447
WARTHAUSEN (DE). **RUDOLF, Klaus** [DE/DE];
Oeschweg 11, 88447 WARTHAUSEN (DE). **LUSTEN-
BERGER, Philipp** [CH/DE]; Maelzerstrasse 8, 88447
WARTHAUSEN (DE). **STENKAMP, Dirk** [DE/DE];
Bonifaz-Locher-Weg 8, 88400 BIBERACH (DE). **SAN-
TAGOSTINO, Marco** [IT/IT]; Vicolo San Giacomo
#1, I-20013 MAGENTA (MI) (IT). **PALEARI, Fabio**
[IT/IT]; Via Buonarroti, 119, I-20052 MONZA (IT).

SCHAENZLE, Gerhard [DE/DE]; Sophie von La Roche
Weg 10, 88400 BIBERACH-METTENBERG (DE).
ARNDT, Kirsten [DE/DE]; Vorarlberger Strasse 51,
88400 BIBERACH (DE). **DOODS, Henri** [NL/DE];
Freiherr-von-Koenig-Str. 6, 88447 WARTHAUSEN (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGEL-
HEIM INTERNATIONAL GMBH**; Binger Strasse 173,
55216 INGELHEIM (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

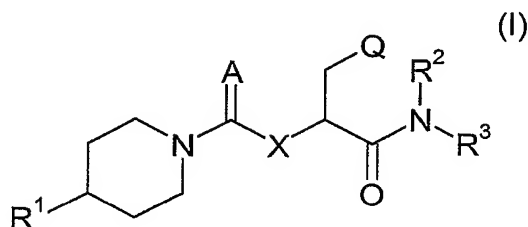
Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SELECTED CGRP ANTAGONISTS, METHODS FOR THE PRODUCTION THEREOF, AND USE THEREOF AS
MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: AUSGEWÄHLTE CGRP-ANTAGONISTEN, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG SOWIE DEREN
VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(57) Abstract: The invention relates to CGRP antagonists of general formula (I), wherein A, X, Q, and R¹ to R³ are defined as indicated in claim 1, the tautomers, isomers, diastereomers, enantiomers, hydrates, mixtures, and salts thereof, and the hydrates of the salts, especially the physiologically acceptable salts thereof with inorganic or organic acids, medicaments containing said compounds, the use thereof, and methods for the production thereof.

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel

(I), in der A, X, Q und R¹ bis R³ wie in Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

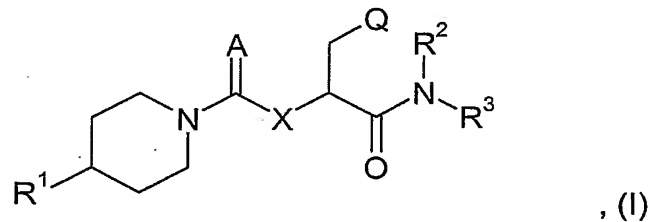
WO 2005/103037 A2



Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

**Ausgewählte CGRP-Antagonisten, Verfahren zu deren Herstellung
sowie deren Verwendung als Arzneimittel**

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die CGRP-Antagonisten der allgemei-
nen Formel



in der A, Q, X, R¹, R² und R³ wie in Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere,
deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren
Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren
physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder
Basen, sowie diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen ein oder
mehrere Wasserstoffatome durch Deuterium ausgetauscht sind, diese Verbindungen
enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel (I) bedeuten in einer ersten Ausführungsform

A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

Q ein über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundener Heterocyclus bestehend
aus zwei oder drei jeweils 4- bis 8-gliedrigen, unabhängig voneinander gesättigten,
teilweise ungesättigten oder vollständig ungesättigten, kondensierten Ringen,

wobei der Heterocyclus insgesamt ein bis fünf Heteroatome unabhängig
voneinander ausgewählt aus der Gruppe O, N und S aufweist,

ein oder zwei Carbonylgruppen als Ringglieder enthalten kann und

jedes gesättigte Stickstoffatom als Ringglied des Heterocyclus durch die Gruppe R^a und ein oder zwei Kohlenstoffatome als Ringglieder des Heterocyclus durch die Gruppe R^b substituiert sein können,

5

R^1 einen gesättigten, einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza-, Oxaza-, Thiaza-, Thiadiaz- oder S,S-Dioxido-thiadiaz-Heterocyclus,

10 wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom mit dem Piperidinring in Formel I verknüpft sind oder

über zwei Kohlenstoffatome, über ein Kohlenstoff- und ein Stickstoffatom, über ein Kohlenstoff- und ein Sauerstoffatom oder über ein Kohlenstoff- und ein
15 Schwefelatom mit dem Piperidinring in Formel I spirocyclisch verknüpft sind,

eine oder zwei Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppen benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

20 an einem der Stickstoffatome durch eine C_{1-6} -Alkyl-, C_{3-6} -Alkenyl- oder C_{3-6} -Alkenylgruppe substituiert sein können,

an einem oder an zwei Kohlenstoffatomen durch eine C_{1-6} -Alkyl-, C_{2-6} -Alkenyl- oder C_{2-6} -Alkylgruppe, durch eine Phenyl-, Phenylmethyl-, Naphthyl-,
25 Biphenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-(C_{1-3} -Alkyl)-pyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-(C_{1-3} -Alkyl)-imidazolylgruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

30 eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Diazin-, 1,3-Oxazol-, Thienyl-, Furan-, Thiazol-, Pyrrol-, N- C_{1-3} -Alkyl-pyrrol- oder Chinolin-Ring, mit einem am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine C_{1-6} -Alkyl-, C_{3-6} -Alkenyl-

oder C₃₋₆-Alkynylgruppe substituierten 1*H*-Chinolin-2-on-Ring oder mit einem Imidazol- oder *N*-C₁₋₃-Alkyl-imidazol-Ring kondensiert sein kann oder auch zwei olefinische Doppelbindungen eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen jeweils mit einem Phenyl- oder Pyridinring kondensiert sein können,

wobei die in R¹ enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-C₁₋₃-Alkyl-pyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-C₁₋₃-Alkyl-imidazolylgruppen sowie benzo-, thieno-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Halogenatome, C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl-, C₂₋₆-Alkynyl-, Cyclo-C₃₋₇-alkyl-, Cyclo-C₃₋₇-alkenyl-, Cyano-, Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl-, Hydroxy-C₃₋₆-alkenyl-, Hydroxy-C₃₋₆-alkynyl-, C₁₋₆-Alkoxy-, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-, C₁₋₆-Alkoxy-C₃₋₆-alkenyl-, C₁₋₆-Alkoxy-C₃₋₆-alkynyl-, C₃₋₆-Alkenoxy-C₁₋₆-alkyl-, C₃₋₆-Alkenoxy-C₃₋₆-alkenyl-, C₃₋₆-Alkenoxy-C₃₋₆-alkynyl-, C₃₋₆-Alkin-oxy-C₁₋₆-alkyl-, C₃₋₆-Alkinoxy-C₃₋₆-alkenyl-, C₃₋₆-Alkinoxy-C₃₋₆-alkynyl-, Thiohydroxy-, C₁₋₆-Alkylthio-, C₃₋₆-Alkenylthio-, C₃₋₆-Alkynylthio-, Amino-, C₁₋₆-Alkyl-amino-, C₃₋₆-Alkenyl-amino-, C₃₋₆-Alkynyl-amino-, Di-(C₁₋₆-Alkyl)-amino-, Di-(C₃₋₆-Alkenyl)-amino-, Di-(C₃₋₆-Alkynyl)-amino-, Amino-C₁₋₆-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₆-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₆-alkyl-, Amino-C₃₋₆-alkenyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₃₋₆-alkenyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₃₋₆-alkenyl-, Amino-C₃₋₆-alkynyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₃₋₆-alkynyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₃₋₆-alkynyl-, Hydroxycarbonyl-, Phenylcarbonyl-, Pyridylcarbonyl-, C₁₋₆-Alkyl-carbonyl-, C₂₋₆-Alkenyl-carbonyl-, C₂₋₆-Alkynyl-carbonyl-, Formyl-, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl-, C₃₋₆-Alkenoxy-carbonyl-, C₃₋₆-Alkinoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₆-Alkyl-aminocarbonyl-, C₃₋₆-Alkenyl-aminocarbonyl-, C₃₋₆-Alkynyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₆-Alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C₃₋₆-Alkenyl)-aminocarbonyl-, Di-(C₃₋₆-Alkynyl)-aminocarbonyl-, Formyl-amino-, C₁₋₆-Alkyl-carbonylamino-, C₂₋₆-Alkenyl-carbonylamino-, C₂₋₆-Alkynyl-carbonylamino-, Formyl-C₁₋₆-alkyl-amino-, Formyl-C₃₋₆-alkenyl-amino-, Formyl-C₃₋₆-alkynyl-amino-, C₁₋₆-Alkyl-carbonyl-C₁₋₆-alkyl-amino-, C₂₋₆-Alkenyl-carbonyl-C₁₋₆-alkyl-amino-, C₂₋₆-Alkynyl-carbonyl-C₁₋₆-alkyl-amino-, C₁₋₆-Alkyl-carbonyl-C₃₋₆-alkenyl-amino-, C₂₋₆-Alkenyl-carbonyl-

C₃₋₆-alkenyl-amino-, C₂₋₆-Alkynyl-carbonyl-C₃₋₆-alkenyl-amino-, C₁₋₆-Alkyl-
 carbonyl-C₃₋₆-alkinyl-amino-, C₂₋₆-Alkenyl-carbonyl-C₃₋₆-alkinyl-amino-,
 C₂₋₆-Alkynyl-carbonyl-C₃₋₆-alkinyl-amino-, C₁₋₆-Alkyl-sulfonyl-, C₂₋₆-Alkenyl-
 sulfonyl-, C₂₋₆-Alkynyl-sulfonyl-, C₁₋₆-Alkyl-sulfinyl-, C₂₋₆-Alkenyl-sulfinyl-,
 5 C₂₋₆-Alkynyl-sulfinyl-, C₁₋₆-Alkyl-sulfonylamino-, C₂₋₆-Alkenyl-sulfonylamino-,
 C₂₋₆-Alkynyl-sulfonylamino-, C₁₋₆-Alkyl-sulfonyl-C₁₋₆-alkylamino-, C₁₋₆-Alkyl-
 sulfonyl-C₃₋₆-alkenylamino-, C₁₋₆-Alkyl-sulfonyl-C₃₋₆-alkinylamino-,
 C₂₋₆-Alkenyl-sulfonyl-C₁₋₆-alkylamino-, C₂₋₆-Alkenyl-sulfonyl-
 C₃₋₆-alkenylamino-, C₂₋₆-Alkenyl-sulfonyl-C₃₋₆-alkinylamino-, C₂₋₆-Alkynyl-
 10 sulfonyl-C₁₋₆-alkylamino-, C₂₋₆-Alkynyl-sulfonyl-C₃₋₆-alkenylamino-,
 C₂₋₆-Alkynyl-sulfonyl-C₃₋₆-alkinylamino-, Aminosulfonyl-, C₁₋₆-Alkylaminosulfo-
 nyl-, Di-(C₁₋₆-Alkyl)-aminosulfonyl-, C₃₋₆-Alkenylaminosulfonyl-, Di-
 (C₃₋₆-Alkenyl)-aminosulfonyl-, C₃₋₆-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C₃₋₆-Alkyl)-
 aminosulfonyl-gruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die
 15 Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R² das Wasserstoffatom,

eine Phenylmethylgruppe oder eine C₂₋₇-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine
 20 Cyclo-C₃₋₇-alkyl-, Cyclo-C₃₋₇-alkenyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Hydroxy-, Amino-,
 C₁₋₆-Alkylamino-, Di-(C₁₋₆-Alkyl)-amino-, C₃₋₆-Alkenylamino-, Di-(C₃₋₆-Alkenyl)amino-,
 C₃₋₆-Alkylamino-, Di-(C₃₋₆-Alkyl)amino-, Hydroxycarbonyl-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-,
 Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, C₁₋₆-Alkylcarbonylamino-, C₂₋₆-Alkenyl-
 carbonylamino-, C₂₋₆-Alkylcarbonylamino-, 4-Morpholinyl-, [Bis-(2-hydroxy-
 25 ethyl)]amino-, 4-(C₁₋₆-Alkyl)-1-piperazinyl- oder 4-(ω-Hydroxy-C₂₋₇-alkyl)-1-
 piperazinylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

30 wobei die in den für R² vorstehend definierten Gruppen genannten oder als
 Substituenten enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl- und Diazinylgruppen zusätzlich im
 Kohlenstoffgerüst durch Halogen, durch C₁₋₃-Alkyl-, C₂₋₃-Alkenyl-, C₂₋₃-Alkyl-,
 C₁₋₃-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Amino-

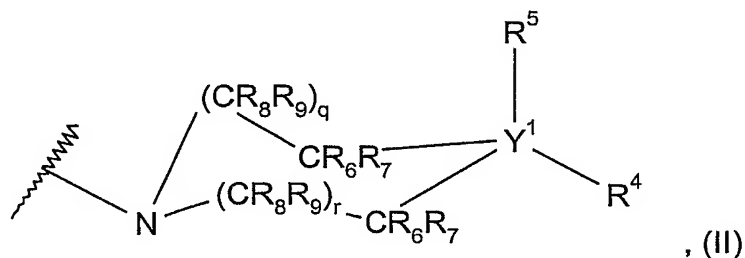
C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-,
 C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-,
 C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Cyano-, Aminosulfo-
 nyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-thio-,
 C₁₋₃-Alkyl-sulfinyl-, oder C₁₋₃-Alkyl-sulfonyl- mono-, di- oder trisubstituiert und die
 Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R³ das Wasserstoffatom oder eine durch eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe
 substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe,

wobei die C₁₋₃-Alkylgruppe mit einer in R² enthaltenen Alkylgruppe oder einem in
 R² enthaltenen Phenyl- oder Pyridylring unter Einschluss des Stickstoffatoms, an
 welches R² und R³ gebunden sind, unter Ausbildung eines 4- 7-gliedrigen Ringes
 verbunden sein kann,

oder

R² und R³ zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der
 allgemeinen Formel



in der

Y¹ das Kohlenstoffatom oder, wenn R⁵ ein freies Elektronenpaar darstellt, auch
 das Stickstoffatom,

q und r, wenn Y¹ das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0, 1 oder 2, oder

q und r, wenn Y¹ das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

R⁴ das Wasserstoffatom, eine Amino-, C₁₋₄-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-alkylamino-, C₁₋₆-Alkyl-, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxycarbonyl-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Cyclo-C₃₋₇-alkyl- oder Cyclo-C₃₋₇-alkenylgruppe, eine Amino-C₂₋₇-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₂₋₇-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl-amino)-C₂₋₇-alkyl-, Aminoiminomethyl-, Aminocarbonylamino-, C₁₋₄-Alkyl-aminocarbonylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonylamino-, C₁₋₄-Alkyl-aminocarbonyl-C₁₋₄-alkyl-amino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₄-alkyl-amino-, Phenylaminocarbonylamino-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-, C₃₋₆-Alkenoxycarbonyl-, C₃₋₆-Alkinoxycarbonyl-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₆-Alkenoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₆-Alkinoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinylcarbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch Halogen, durch C₁₋₃-Alkyl-, C₂₋₃-Alkenyl-, C₂₋₃-Alkinyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylcarbonylamino-, C₁₋₄-Alkylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminocarbonyl-, Cyano-, Aminosulfonyl-, C₁₋₄-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminosulfonyl-, C₁₋₄-Alkyl-thio-, C₁₋₄-Alkyl-sulfinyl-, oder C₁₋₄-Alkyl-sulfonyl- mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

ein Heterocyclus ausgewählt aus einer 4- bis 10-gliedrigen Azacycloalkylgruppe, einer 6- bis 10-gliedrige Oxaza-, Thiaza-, S,S-Dioxothiaza- und Diazacycloalkylgruppe sowie einer 6- bis 10-gliedrige Azabicycloalkylgruppe,

eine 1-Alkyl-4-piperidinylcarbonyl- oder 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom an Y¹ in Formel (II) gebunden sind,

in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt mit einem Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom verknüpfte Methingruppe durch ein Fluoratom sowie eine nicht direkt mit einem Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom verknüpfte Methylengruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann,

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen sowie die 1-(C₁₋₆-Alkyl)-4-piperidinyldicarbonyl- und 4-(C₁₋₆-Alkyl)-1-piperazinyldicarbonylgruppe im Ring ein- bis vierfach durch Hydroxy-, C₁₋₆-Alkyl- oder Hydroxy-C₁₋₃-alkylgruppen, oder, gegebenenfalls zusätzlich, einfach durch eine Cyclo-C₃₋₇-alkyl-, Hydroxy-C₃₋₇-cycloalkyl-, Cyclo-C₃₋₇-alkenyl-, Cyclo-C₃₋₇-alkyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Pyridyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₆-Alkylcarbonyl-, C₁₋₆-Alkylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₆-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)amino-, Phenylcarbonyl-, Pyridinyldicarbonyl-, C₁₋₆-Alkoxydicarbonyl-, Hydroxydicarbonyl-, C₁₋₆-Alkoxydicarbonyl-carbonyl-, Hydroxydicarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₆-Alkoxydicarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxydicarbonyl-C₁₋₃-alkyldicarbonyl-, C₁₋₆-Alkoxydicarbonyl-C₁₋₃-alkyldicarbonyl-, Aminodicarbonyl-, C₁₋₄-Alkylaminodicarbonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)aminodicarbonyl-, Aminosulfonyl-, C₁₋₄-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Cyclo-C₃₋₇-alkylsulfonyl-, Aminodicarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylaminodicarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)aminodicarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxyaminodicarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxyaminodicarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder Hydroxy-(C₁₋₃-alkyl)-aminodicarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe, durch eine im Ring gegebenenfalls C₁₋₃alkylsubstituierte Cyclo-C₃₋₇-alkyl-carbonyl-, Azacyclo-C₄₋₇-alkyl-carbonyl-, Diazacyclo-C₅₋₇-alkyl-carbonyl- oder Oxazacyclo-C₅₋₇-alkyl-carbonylgruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden und an ein Ring-Kohlenstoff- oder Ring-Stickstoffatom gebunden sein können,

wobei die in den für R^4 vorstehend definierten Resten enthaltenen Phenyl- und Pyridinyl-Reste ihrerseits durch Halogenatome, durch C_{1-3} -Alkyl-, C_{2-3} -Alkenyl-, C_{2-3} -Alkinyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino- C_{1-3} -alkyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkylcarbonyl-amino-, C_{1-4} -Alkylcarbonylamino- C_{1-3} -alkyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkyl-aminocarbonyl-, Di- C_{1-4} -Alkyl-aminocarbonyl-, Cyano-, Aminosulfonyl-, C_{1-4} -Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C_{1-4} -Alkyl)-aminosulfonyl-, C_{1-3} -Alkyl-thio-, C_{1-3} -Alkyl-sulfinyl-, oder C_{1-3} -Alkyl-sulfonyl- mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

oder auch, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, die Hydroxycarbonyl-, Aminomethyl-, C_{1-4} -Alkyl-aminomethyl- oder Di-(C_{1-4} -Alkyl)-aminomethylgruppe,

R^5 ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe,

einen C_{1-4} -Alkylrest, wobei ein unverzweigter Alkylrest in ω -Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, 4- C_{1-4} -Alkyl-1-piperazinyl- oder 4-Morpholinyl-gruppe substituiert sein kann,

eine C_{1-6} -Alkoxycarbonyl-, Cyano- oder Aminocarbonylgruppe oder auch, wenn Y^1 ein Stickstoffatom darstellt, ein freies Elektronenpaar,

oder, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, auch das Fluoratom, oder

R^4 zusammen mit R^5 und Y^1 einen 4- bis 7-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in dem eine Methylengruppe durch eine Gruppe -NH-, -N(C_{1-4} -Alkyl)-, -N(C_{3-4} -Alkenyl)-, -N(C_{3-4} -Alkinyl)-, -N(Cyclo- C_{3-7} -alkyl)-, -N(C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl)-, -N(Hydroxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl)- oder -N(C_{1-6} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl)- ersetzt sein kann,

wobei ein an ein Stickstoffatom in einer der für R^4 vorstehend definierten

Gruppen gebundenes Wasserstoffatom durch einen Schutzrest ersetzt sein kann,

5 R^6 und R^7 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkylgruppe oder auch, wenn Y^1 ein Kohlenstoffatom darstellt, das Fluoratom, eine Amino-, C_{1-4} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminogruppe, wobei die beiden C_{1-4} -Alkylgruppen unter Ausbildung eines Ringes miteinander verbunden sein können und

10 R^8 und R^9 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe darstellen,

wobei

15 R^a ein Wasserstoffatom, eine lineare oder verzweigte C_{1-6} -Alkyl-, C_{3-6} -Alkenyl-, C_{3-6} -Alkinyl- oder Cyclo- C_{3-7} -alkylgruppe, in der jedes Wasserstoffatom, sofern es sich nicht in α -Position zu einem Stickstoffatom befindet, durch Fluor ersetzt sein kann, bedeutet,

20 R^b ein Halogenatom, eine lineare oder verzweigte C_{1-6} -Alkyl-, C_{2-6} -Alkenyl-, C_{2-6} -Alkinyl-, Cyclo- C_{3-7} -alkyl-, Cyano-, Hydroxy-, Hydroxy- C_{1-6} -alkyl-, C_{1-6} -Alkoxy-, C_{1-6} -Alkoxy- C_{1-6} -alkyl-, Amino-, C_{1-6} -Alkyl-amino- oder Di- C_{1-6} -Alkyl-aminogruppe bedeutet, in der jedes Wasserstoffatom, sofern es sich nicht in α -Position zu einem Stickstoffatom befindet, durch Fluor ersetzt sein kann und die beiden Alkylgruppen
25 der Di- C_{1-6} -Alkyl-amino-Substituenten unter Ausbildung eines 4- bis 8-gliedrigen Ringes miteinander verknüpft sein können,

eine Methylengruppe in α -Position zu einem durch die Gruppe R^a substituierten, gesättigten Stickstoffatom, einem Sauerstoff- oder Schwefelatom als Ringglied des
30 Heterocyclus der Gruppe Q nicht durch Hydroxy-, C_{1-6} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-6} -Alkyl-amino- oder Di- C_{1-6} -Alkyl-aminogruppe substituiert ist,

die Doppel- und Dreifachbindungen der in den für R^a , R^b , und R^1 vorstehend

definierten Gruppen enthaltenen C₃₋₆-Alkenyl- oder C₃₋₆-Alkynylgruppen von in diesen Gruppen gegebenenfalls ebenfalls enthaltenen Heteroatomen isoliert sind,

und, soweit nichts anderes erwähnt wurde, alle in den vorstehend definierten Resten
erwähnten oder enthaltenen Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen geradkettig oder
verzweigt sein können, jede in den vorstehend definierten Resten enthaltene
Methingruppe mit einem Fluoratom, jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen
und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann sowie zwei an
ein Stickstoffatom gebundene Alkyl- und Alkenylgruppen unter Ausbildung eines 4-
bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ringes miteinander
verbunden sein können,

alle in den vorstehend definierten Resten erwähnten oder enthaltenen aromatischen
und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Halogen, durch Cyano- oder
Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder
verschieden sein können und

unter den in den vor- und nachstehenden Definitionen genannten Schutzresten die
aus der Peptidchemie geläufigen Schutzgruppen zur verstehen sind, insbesondere

eine im Phenylkern gegebenenfalls durch ein Halogenatom, durch eine Nitro- oder
Phenylgruppe, durch eine oder zwei Methoxygruppen substituierte Phenylalkoxy-
carbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil,

beispielsweise die Benzyloxycarbonyl-, 2-Nitro-benzyloxycarbonyl-, 4-Nitro-
benzyloxycarbonyl-, 4-Methoxy-benzyloxycarbonyl-, 2-Chlor-benzyloxycarbonyl-,
3-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 4-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 4-Biphenyl- α,α -
dimethyl-benzyloxycarbonyl- oder 3,5-Dimethoxy- α,α -dimethyl-benzyloxy-
carbonylgruppe,

eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,

beispielsweise die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, *n*-Propoxycarbonyl-, Iso-

propoxycarbonyl-, *n*-Butoxycarbonyl-, 1-Methylpropoxycarbonyl-, 2-Methylpropoxy-carbonyl- oder *tert.*-Butyloxycarbonylgruppe,

5 die Allyloxycarbonyl-, 2,2,2-Trichlor-(1,1-dimethylethoxy)carbonyl- oder 9-Fluorenylmethoxycarbonyl-Gruppe oder

die Formyl-, Acetyl- oder Trifluoracetylgruppe.

10 In den vor-und nachstehenden Definitionen ist unter einer in ω -Stellung substituierten Gruppe eine terminal substituierte Gruppe,

unter einem Halogenatom ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom und

15 unter einer von einem Heteroatom isolierten Doppel- oder Dreifachbindung eine Doppel- oder Dreifachbindung, die über mindestens ein gesättigtes Kohlenstoffatom mit einem Heteroatom verknüpft ist, zu verstehen.

Eine zweite Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

20 A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

25 Q ein über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundener Heterocyclus bestehend aus zwei oder drei jeweils 4- bis 8-gliedrigen, unabhängig voneinander gesättigten, teilweise ungesättigten oder vollständig ungesättigten, kondensierten Ringen,

30 wobei der Heterocyclus insgesamt ein bis fünf Heteroatome unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe O, N und S aufweist,

ein oder zwei Carbonylgruppen als Ringglieder enthalten kann und

jedes gesättigte Stickstoffatom als Ringglied des Heterocyclus durch die Gruppe R^a und ein oder zwei Kohlenstoffatome als Ringglieder des Heterocyclus durch die Gruppe R^b substituiert sein können,

- 5 R^1 einen gesättigten, einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza-, Oxaza-, Thiaza-, Thiadiaz- oder S,S-Dioxido-thiadiaz-Heterocyclus,

10 wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom mit dem Piperidinring in Formel I verknüpft sind oder

über zwei Kohlenstoffatome, über ein Kohlenstoff- und ein Stickstoffatom, über ein Kohlenstoff- und ein Sauerstoffatom oder über ein Kohlenstoff- und ein Schwefelatom mit dem Piperidinring in Formel I spirocyclisch verknüpft sind,

15 eine oder zwei Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppen benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

20 an einem der Stickstoffatome durch eine C_{1-6} -Alkyl-, C_{3-6} -Alkenyl- oder C_{3-6} -Alkinylgruppe substituiert sein können,

25 an einem oder an zwei Kohlenstoffatomen durch eine C_{1-6} -Alkyl-, C_{2-6} -Alkenyl- oder C_{2-6} -Alkinylgruppe, durch eine Phenyl-, Phenylmethyl-, Naphthyl-, Biphenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-(C_{1-3} -Alkyl)-pyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-(C_{1-3} -Alkyl)-imidazolylgruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

30 eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Diazin-, 1,3-Oxazol-, Thienyl-, Furan-, Thiazol-, Pyrrol-, N - C_{1-3} -Alkyl-pyrrol- oder Chinolin-Ring, mit einem am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine C_{1-6} -Alkyl-, C_{3-6} -Alkenyl- oder C_{3-6} -Alkinylgruppe substituierten 1*H*-Chinolin-2-on-Ring oder mit einem

Imidazol- oder *N*-C₁₋₃-Alkylimidazol-Ring kondensiert sein kann oder auch zwei olefinische Doppelbindungen eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen jeweils mit einem Phenyl- oder Pyridinring kondensiert sein können,

5

10

15

20

25

30

wobei die in R¹ enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-C₁₋₃-Alkylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-C₁₋₃-Alkylimidazolylgruppen sowie benzo-, thieno-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Halogenatome, C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl-, C₂₋₆-Alkinyl-, Cyclo-C₃₋₇-alkyl-, Cyclo-C₃₋₇-alkenyl-, Cyano-, Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl-, Hydroxy-C₃₋₆-alkenyl-, Hydroxy-C₃₋₆-alkinyl-, C₁₋₆-Alkoxy-, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-, C₁₋₆-Alkoxy-C₃₋₆-alkenyl-, C₁₋₆-Alkoxy-C₃₋₆-alkinyl-, C₃₋₆-Alkenoxy-C₁₋₆-alkyl-, C₃₋₆-Alkenoxy-C₃₋₆-alkenyl-, C₃₋₆-Alkenoxy-C₃₋₆-alkinyl-, C₃₋₆-Alkinoxy-C₁₋₆-alkyl-, C₃₋₆-Alkinoxy-C₃₋₆-alkenyl-, C₃₋₆-Alkinoxy-C₃₋₆-alkinyl-, Thiohydroxy-, C₁₋₆-Alkylthio-, C₃₋₆-Alkenylthio-, C₃₋₆-Alkinylthio-, Amino-, C₁₋₆-Alkyl-amino-, C₃₋₆-Alkenyl-amino-, C₃₋₆-Alkinyl-amino-, Di-(C₁₋₆-Alkyl)-amino-, Di-(C₃₋₆-Alkenyl)-amino-, Di-(C₃₋₆-Alkinyl)-amino-, Amino-C₁₋₆-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₆-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₆-alkyl-, Amino-C₃₋₆-alkenyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₃₋₆-alkenyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₃₋₆-alkenyl-, Amino-C₃₋₆-alkinyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₃₋₆-alkinyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₃₋₆-alkinyl-, Hydroxycarbonyl-, Phenylcarbonyl-, Pyridylcarbonyl-, C₁₋₆-Alkyl-carbonyl-, C₂₋₆-Alkenyl-carbonyl-, C₂₋₆-Alkinyl-carbonyl-, Formyl-, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl-, C₃₋₆-Alkenoxy-carbonyl-, C₃₋₆-Alkinoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₆-Alkyl-aminocarbonyl-, C₃₋₆-Alkenyl-aminocarbonyl-, C₃₋₆-Alkinyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₆-Alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C₃₋₆-Alkenyl)-aminocarbonyl-, Di-(C₃₋₆-Alkinyl)-aminocarbonyl-, Formylamino-, C₁₋₆-Alkyl-carbonylamino-, C₂₋₆-Alkenyl-carbonylamino-, C₂₋₆-Alkinyl-carbonylamino-, Formyl-C₁₋₆-alkyl-amino-, Formyl-C₃₋₆-alkenyl-amino-, Formyl-C₃₋₆-alkinyl-amino-, C₁₋₆-Alkyl-carbonyl-C₁₋₆-alkyl-amino-, C₂₋₆-Alkenyl-carbonyl-C₁₋₆-alkyl-amino-, C₂₋₆-Alkinyl-carbonyl-C₁₋₆-alkyl-amino-, C₁₋₆-Alkyl-carbonyl-C₃₋₆-alkenyl-amino-, C₂₋₆-Alkenyl-carbonyl-C₃₋₆-alkenyl-amino-, C₂₋₆-Alkinyl-carbonyl-C₃₋₆-alkenyl-

amino-, C₁₋₆-Alkyl-carbonyl-C₃₋₆-alkinyl-amino-, C₂₋₆-Alkenyl-carbonyl-C₃₋₆-alkinyl-amino-, C₂₋₆-Alkinyl-carbonyl-C₃₋₆-alkinyl-amino-, C₁₋₆-Alkyl-sulfonyl-, C₂₋₆-Alkenyl-sulfonyl-, C₂₋₆-Alkinyl-sulfonyl-, C₁₋₆-Alkyl-sulfinyl-, C₂₋₆-Alkenyl-sulfinyl-, C₂₋₆-Alkinyl-sulfinyl-, C₁₋₆-Alkyl-sulfonylamino-, C₂₋₆-Alkenyl-sulfonylamino-, C₂₋₆-Alkinyl-sulfonylamino-, C₁₋₆-Alkyl-sulfonyl-C₁₋₆-alkylamino-, C₁₋₆-Alkyl-sulfonyl-C₃₋₆-alkenylamino-, C₁₋₆-Alkyl-sulfonyl-C₃₋₆-alkinylamino-, C₂₋₆-Alkenyl-sulfonyl-C₁₋₆-alkylamino-, C₂₋₆-Alkenyl-sulfonyl-C₃₋₆-alkenylamino-, C₂₋₆-Alkinyl-sulfonyl-C₁₋₆-alkylamino-, C₂₋₆-Alkinyl-sulfonyl-C₃₋₆-alkenylamino-, C₂₋₆-Alkinyl-sulfonyl-C₃₋₆-alkinylamino-, C₂₋₆-Alkinyl-sulfonyl-C₁₋₆-alkylamino-, C₂₋₆-Alkinyl-sulfonyl-C₃₋₆-alkenylamino-, C₂₋₆-Alkinyl-sulfonyl-C₃₋₆-alkinylamino-, Aminosulfonyl-, C₁₋₆-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C₁₋₆-Alkyl)-aminosulfonyl-, C₃₋₆-Alkenylaminosulfonyl-, Di-(C₃₋₆-Alkenyl)-aminosulfonyl-, C₃₋₆-Alkinylaminosulfonyl-, Di-(C₃₋₆-Alkinyl)-aminosulfonyl-gruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R² das Wasserstoffatom,

eine Phenylmethylgruppe oder eine C₂₋₇-Alkylgruppe, die in ω -Stellung durch eine Cyclo-C₃₋₇-alkyl-, Cyclo-C₃₋₇-alkenyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₆-Alkylamino-, Di-(C₁₋₆-Alkyl)-amino-, C₃₋₆-Alkenylamino-, Di-(C₃₋₆-Alkenyl)amino-, C₃₋₆-Alkinylamino-, Di-(C₃₋₆-Alkinyl)amino-, Hydroxycarbonyl-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, C₁₋₆-Alkylcarbonylamino-, C₂₋₆-Alkenylcarbonylamino-, C₂₋₆-Alkinylcarbonylamino-, 4-Morpholinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]amino-, 4-(C₁₋₆-Alkyl)-1-piperazinyl- oder 4-(ω -Hydroxy-C₂₋₇-alkyl)-1-piperazinylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

wobei die in den für R² vorstehend definierten Gruppen genannten oder als Substituenten enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl- und Diazinylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Halogen, durch C₁₋₃-Alkyl-, C₂₋₃-Alkenyl-, C₂₋₃-Alkinyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-,

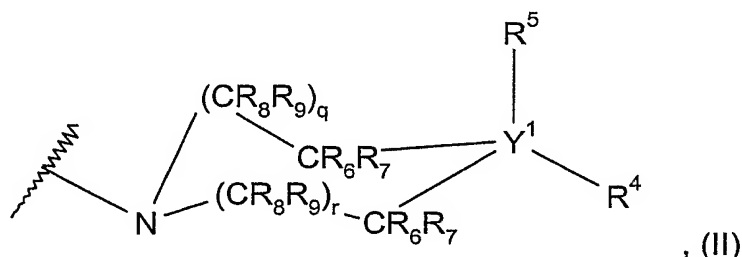
C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Cyano-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkylthio-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-, oder C₁₋₃-Alkylsulfonyl- mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R³ das Wasserstoffatom oder eine durch eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe,

wobei die C₁₋₃-Alkylgruppe mit einer in R² enthaltenen Alkylgruppe oder einem in R² enthaltenen Phenyl- oder Pyridylring unter Einschluss des Stickstoffatoms, an welches R² und R³ gebunden sind, unter Ausbildung eines 4- 7-gliedrigen Ringes verbunden sein kann,

oder

R² und R³ zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



in der

Y¹ das Kohlenstoffatom oder, wenn R⁵ ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r, wenn Y¹ das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0, 1 oder 2, oder

q und r, wenn Y¹ das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

R⁴ das Wasserstoffatom, eine Amino-, C₁₋₄-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-alkylamino-, C₁₋₆-Alkyl-, Cyclo-C₃₋₇-alkyl-, Cyclo-C₃₋₇-alkenyl-, Amino-C₂₋₇-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₂₋₇-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl-amino)-C₂₋₇-alkyl-, Aminoiminomethyl-, Aminocarbonylamino-, C₁₋₄-Alkyl-aminocarbonylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonylamino-, C₁₋₄-Alkyl-aminocarbonyl-C₁₋₄-alkyl-amino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₄-alkyl-amino-, Phenylaminocarbonylamino-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-, C₃₋₆-Alkenoxycarbonyl-, C₃₋₆-Alkinoxycarbonyl-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₆-Alkenoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₆-Alkinoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinylcarbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch Halogen, durch C₁₋₃-Alkyl-, C₂₋₃-Alkenyl-, C₂₋₃-Alkynyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylcarbonylamino-, C₁₋₄-Alkylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminocarbonyl-, Cyano-, Aminosulfonyl-, C₁₋₄-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminosulfonyl-, C₁₋₄-Alkyl-thio-, C₁₋₄-Alkyl-sulfinyl-, oder C₁₋₄-Alkyl-sulfonyl- mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

ein Heterocyclus ausgewählt aus einer 4- bis 10-gliedrigen Azacycloalkylgruppe, einer 6- bis 10-gliedrige Oxaza-, Thiaza- und Diazacycloalkylgruppe sowie einer 6- bis 10-gliedrige Azabicycloalkylgruppe,

eine 1-Alkyl-4-piperidinylcarbonyl- oder 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom an Y¹ in Formel (II) gebunden sind,

in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt mit einem Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom verknüpfte Methingruppe durch ein Fluoratom sowie eine nicht direkt mit einem Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom verknüpfte Methylengruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann,

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen sowie die 1-(C₁₋₆-Alkyl)-4-piperidinylcarbonyl- und 4-(C₁₋₆-Alkyl)-1-piperazinylcarbonylgruppe im Ring ein- bis vierfach durch C₁₋₆-Alkylgruppen, oder, gegebenenfalls zusätzlich, einfach durch eine Cyclo-C₃₋₇-alkyl-, Cyclo-C₃₋₇-alkenyl-, Cyclo-C₃₋₇-alkyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Pyridyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₆-Alkylcarbonyl-, Hydroxy-, C₁₋₆-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)amino-, Phenylcarbonyl-, Pyridinylcarbonyl-, Hydroxycarbonyl-, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)aminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylgruppe, durch eine im Ring gegebenenfalls C₁₋₃-alkylsubstituierte Cyclo-C₃₋₇-alkyl-carbonyl-, Azacyclo-C₄₋₇-alkyl-carbonyl-, Diazacyclo-C₅₋₇-alkyl-carbonyl- oder Oxazacyclo-C₅₋₇-alkyl-carbonylgruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden und an ein Ring-Kohlenstoff- oder Ring-Stickstoffatom gebunden sein können,

wobei die in den für R⁴ vorstehend definierten Resten enthaltenen Phenyl- und Pyridinyl-Reste ihrerseits durch Halogenatome, durch C₁₋₃-Alkyl-, C₂₋₃-Alkenyl-, C₂₋₃-Alkynyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylcarbonylamino-, C₁₋₄-Alkylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-C₁₋₄-Alkyl-aminocarbonyl-, Cyano-, Aminosulfonyl-, C₁₋₄-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-thio-, C₁₋₃-Alkyl-sulfinyl-, oder C₁₋₃-Alkyl-sulfonyl- mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein

können,

oder auch, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, die Hydroxycarbonyl-, Aminomethyl-, C_{1-4} -Alkyl-aminomethyl- oder Di-(C_{1-4} -Alkyl)-aminomethylgruppe,

R^5 ein Wasserstoffatom,

einen C_{1-4} -Alkylrest, wobei ein unverzweigter Alkylrest in ω -Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, 4- C_{1-4} -Alkyl-1-piperazinyl- oder 4-Morpholinyl-gruppe substituiert sein kann,

eine C_{1-6} -Alkoxycarbonyl-, Cyano- oder Aminocarbonylgruppe oder auch, wenn Y^1 ein Stickstoffatom darstellt, ein freies Elektronenpaar,

oder, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, auch das Fluoratom, oder

R^4 zusammen mit R^5 und Y^1 einen 4- bis 7-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in dem eine Methylengruppe durch eine Gruppe -NH-, -N(C_{1-4} -Alkyl)-, -N(C_{3-4} -Alkenyl)-, -N(C_{3-4} -Alkynyl)-, -N(Cyclo- C_{3-7} -alkyl)- oder -N(C_{3-7} -Cycloalkyl)- C_{1-3} -alkyl)- ersetzt sein kann,

wobei ein an ein Stickstoffatom in einer der für R^4 vorstehend definierten Gruppen gebundenes Wasserstoffatom durch einen Schutzrest ersetzt sein kann,

R^6 und R^7 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkylgruppe oder auch, wenn Y^1 ein Kohlenstoffatom darstellt, das Fluoratom, eine C_{1-4} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminogruppe, wobei die beiden C_{1-4} -Alkylgruppen unter Ausbildung eines Ringes miteinander verbunden sein können und

R^8 und R^9 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe darstellen,

wobei

5 R^a ein Wasserstoffatom, eine lineare oder verzweigte C_{1-6} -Alkyl-, C_{3-6} -Alkenyl-, C_{3-6} -Alkynyl- oder Cyclo- C_{3-7} -alkylgruppe, in der jedes Wasserstoffatom, sofern es sich nicht in α -Position zu einem Stickstoffatom befindet, durch Fluor ersetzt sein kann, bedeutet,

10 R^b ein Halogenatom, eine lineare oder verzweigte C_{1-6} -Alkyl-, C_{2-6} -Alkenyl-, C_{2-6} -Alkynyl-, Cyclo- C_{3-7} -alkyl-, Cyano-, Hydroxy-, Hydroxy- C_{1-6} -alkyl-, C_{1-6} -Alkoxy-, C_{1-6} -Alkoxy- C_{1-6} -alkyl-, Amino-, C_{1-6} -Alkyl-amino- oder Di- C_{1-6} -Alkyl-aminogruppe bedeutet, in der jedes Wasserstoffatom, sofern es sich nicht in α -Position zu einem Stickstoffatom befindet, durch Fluor ersetzt sein kann und die beiden Alkylgruppen der Di- C_{1-6} -Alkyl-amino-Substituenten unter Ausbildung eines 4- bis 8-gliedrigen
15 Ringes miteinander verknüpft sein können,

eine Methylengruppe in α -Position zu einem durch die Gruppe R^a substituierten, gesättigten Stickstoffatom, einem Sauerstoff- oder Schwefelatom als Ringglied des Heterocyclus der Gruppe Q nicht durch Hydroxy-, C_{1-6} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-6} -Alkyl-
20 amino- oder Di- C_{1-6} -Alkyl-aminogruppe substituiert ist,

die Doppel- und Dreifachbindungen der in den für R^a , R^b , und R^1 vorstehend definierten Gruppen enthaltenen C_{3-6} -Alkenyl- oder C_{3-6} -Alkynyl-gruppen von in diesen Gruppen gegebenenfalls ebenfalls enthaltenen Heteroatomen isoliert sind,
25

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

30 Eine dritte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

A, X, Q, R² und R³ wie vorstehend unter der ersten oder zweiten Ausführungsform erwähnt definiert sind und

5 R¹ einen einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza- oder Thiaza-Heterocyclus bedeutet,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft sind oder

10 über ein Kohlenstoff- und ein Stickstoffatom, über ein Kohlenstoff- und ein Sauerstoffatom oder über ein Kohlenstoff- und ein Schwefelatom spirocyclisch verknüpft sind,

eine oder zwei Carbonylgruppen benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

15 an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl- oder 1-(C₁₋₄-Alkyl)-pyrazolyl-Gruppe substituiert sein können und

20 wobei eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Diazin-, Thienyl- oder Chinolin-Ring oder mit einem gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Methylgruppe substituierten 1*H*-Chinolin-2-on-Ring kondensiert sein kann,

25 wobei die in R¹ enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl- oder 1-(C₁₋₄-Alkyl)-pyrazolylgruppen sowie die benzo-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Halogen, durch C₁₋₆-Alkyl-, Cyclo-C₃₋₇-alkyl-, Cyclo-C₃₋₇-alkenyl-, C₁₋₆-Alkoxy-, Hydroxycarbonyl-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-,
30 Cyano-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-C₁₋₄-alkylamino-, C₁₋₄-Alkylcarbonylamino- oder C₁₋₄-Alkylcarbonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden

sein können,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, alle in den vorstehend unter R^1 definierten Resten erwähnten oder enthaltenen Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können, jede in den vorstehend definierten Resten enthaltene Methingruppe mit einem Fluoratom, jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann sowie zwei an ein Stickstoffatom gebundene Alkyl- und Alkenylgruppen unter Ausbildung eines 4- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ringes miteinander verbunden sein können, und

alle in den vorstehend unter R^1 definierten Resten erwähnten oder enthaltenen aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Halogen, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

Eine vierte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

A, X, Q, R^2 und R^3 wie voranstehend unter der ersten oder zweiten Ausführungsform erwähnt definiert sind und

R^1 einen einfach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Diaza- oder Triaza-Heterocyclus bedeutet,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft sind oder

über ein Kohlenstoff- und ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoff- und ein Sauerstoffatom spirocyclisch verknüpft sind,

eine Carbonylgruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

zusätzlich an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenylgruppe substituiert sein können und

wobei eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Thienyl- oder Chinolin-Ring kondensiert sein kann,

wobei die in R^1 enthaltenen Phenylgruppen sowie benzokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Halogen, durch Methyl-, Methoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Acetylamino-, Acetyl-, Hydroxycarbonyl-, C_{1-6} -Alkoxycarbonyl-, Cyano- Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, vorzugsweise jedoch unsubstituiert oder durch ein Halogenatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe monosubstituiert sind,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, alle in den vorstehend unter R^1 definierten Resten erwähnten oder enthaltenen Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können, jede in den vorstehend definierten Resten enthaltene Methingruppe mit einem Fluoratom, jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein,

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

Eine fünfte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

A, X, Q, R² und R³ wie vorstehend unter der ersten oder zweiten Ausführungsform erwähnt definiert sind und

R¹ eine 1,3,4,5-Tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on-3-yl-, 3,4-Dihydro-1*H*-chinazolin-2-on-3-yl-, 5-Phenyl-2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-on-2-yl-, 1,3-Dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-on-3-yl-, 1,3-Dihydro-naphth[1,2-*d*]imidazol-2-on-3-yl-, 1,3-Dihydro-benzimidazol-2-on-3-yl-, 4-Phenyl-1,3-dihydro-imidazol-2-on-1-yl-, 3,4-Dihydro-1*H*-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-on-3-yl- oder 3,4-Dihydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-2-on-3-yl-gruppe oder zusammen mit dem Piperidinring in Formel (I) die 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-3',1-benzoxazin'-4,4'-piperidin-1-yl-gruppe bedeutet,

wobei die vorstehend unter R¹ erwähnten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch eine Methoxygruppe monosubstituiert sein können,

alle in den vorstehend unter R¹ definierten Resten erwähnten oder enthaltenen aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Halogenatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

Eine sechste Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

A, X, R¹, R² und R³ wie vorstehend unter der ersten, zweiten, dritten, vierten oder fünften Ausführungsform erwähnt definiert sind und

Q ein über ein Kohlenstoff- oder ein Stickstoffatom gebundener Heterocyclus bestehend aus einem Ring A und einem Ring B, der über zwei benachbarte Kohlenstoffatome oder über ein Kohlenstoffatom und ein benachbartes Stickstoffatom mit dem Ring A kondensiert ist, wobei die Ringe A und B unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

5 einem 4-gliedrigen, gesättigten oder einfach ungesättigten Carbocyclus, in dem ein Ringglied durch eine $>NR^a$ -Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder, im Fall eines ungesättigten Ringglieds, durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

10 einem 5-gliedrigen, gesättigten, ein- oder zweifach ungesättigten Carbocyclus, in dem ein, zwei oder drei Ringglieder unabhängig voneinander jeweils durch eine $>NR^a$ -Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder, im Fall ungesättigter Ringglieder, durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können, wobei jeweils zwei oder
15 drei Sauerstoff- oder Schwefelatome nicht direkt miteinander verknüpft sein können, oder

20 einem 6-gliedrigen, gesättigten, ein-, zwei- oder dreifach ungesättigten Carbocyclus, in dem ein, zwei oder drei Ringglieder unabhängig voneinander jeweils durch eine $>NR^a$ -Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder, im Fall ungesättigter Ringglieder, durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können, wobei jeweils zwei oder drei Sauerstoff- oder Schwefelatome nicht direkt miteinander verknüpft sein können, und gegebenenfalls zusätzlich ein viertes, ungesättigtes Ringglied durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder

25 einem 7-gliedrigen, gesättigten, ein-, zwei- oder dreifach ungesättigten Carbocyclus, in dem ein, zwei, drei oder vier Ringglieder unabhängig voneinander jeweils durch eine $>NR^a$ -Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder, im Fall ungesättigter Ringglieder, durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können, wobei
30 jeweils zwei oder drei Sauerstoff- oder Schwefelatome nicht direkt miteinander verknüpft sein können, oder

einem 8-gliedrigen, gesättigten, ein-, zwei-, drei- oder vierfach ungesättigten

Carbocyclus, in dem ein, zwei, drei oder vier Ringglieder unabhängig voneinander jeweils durch eine $>NR^a$ -Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder, im Fall ungesättigter Ringglieder, durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können, wobei jeweils zwei oder drei Sauerstoff- oder Schwefelatome nicht direkt miteinander verknüpft sein können,

wobei mindestens einer der kondensierten Ringe A und B mindestens ein Heteroatom als Ringglied enthält,

eine Methylengruppe als Ringglied in den 4-gliedrigen Ringen A und B jeweils unabhängig voneinander durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

ein oder zwei Methylengruppen als Ringglieder in den 5- bis 8-gliedrigen Ringen A und B jeweils unabhängig voneinander durch Carbonylgruppen ersetzt sein können,

ein oder zwei Kohlenstoffatome als Ringglieder der Ringe A und B durch R^b substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

zwei an benachbarte Kohlenstoff- oder Stickstoffatome oder ein Kohlenstoff- und ein benachbartes Stickstoffatom als Ringglieder der Ringe A oder B gebundene Wasserstoffatome durch eine C_{3-6} -n-Alkylenbrücke ersetzt sein können und so einen Tricyclus bilden, oder

ein an ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom als Ringglied des Ringes A und ein weiteres, an ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom als Ringglied des Ringes B gebundenes Wasserstoffatom, wobei die genannten Ringglieder durch zwei Bindungen voneinander getrennt sind, durch eine C_{2-5} -n-Alkylenbrücke ersetzt sein können und so einen Tricyclus bilden,

wobei in den vorstehend genannten C_{3-6} -n-Alkylenbrücken und C_{2-5} -n-Alkylenbrücken eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann oder/und eine oder zwei Methylengruppen unabhängig voneinander mit der

Maßgabe, dass zwei Sauerstoff- und zwei Schwefelatome nicht direkt miteinander verknüpft sind, jeweils durch eine $>NR^a$ -Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt sein können oder/und ein Kohlenstoffatom durch R^b substituiert sein kann,

5

R^a ein Wasserstoffatom, eine lineare oder verzweigte C_{1-6} -Alkyl-, C_{3-6} -Alkenyl-, C_{3-6} -Alkynyl- oder Cyclo- C_{3-7} -alkylgruppe bedeutet, in der jedes Wasserstoffatom, sofern es sich nicht in α -Position zu einem Stickstoffatom befindet, durch Fluor ersetzt sein kann,

10

R^b ein Halogenatom, eine lineare oder verzweigte C_{1-6} -Alkyl-, C_{2-6} -Alkenyl-, C_{2-6} -Alkynyl-, Cyclo- C_{3-7} -alkyl-, Cyano-, Hydroxy-, Hydroxy- C_{1-6} -alkyl-, C_{1-6} -Alkoxy-, C_{1-6} -Alkoxy- C_{1-6} -alkyl-, Amino-, C_{1-6} -Alkyl-amino- oder Di- C_{1-6} -Alkyl-aminogruppe bedeutet, in der jedes Wasserstoffatom, sofern es sich nicht in α -Position zu einem Stickstoffatom befindet, durch Fluor ersetzt sein kann und die beiden Alkylgruppen der Di- C_{1-6} -Alkyl-amino-Substituenten unter Ausbildung eines 4- bis 8-gliedrigen Ringes miteinander verknüpft sein können,

15

mit den Maßgaben, dass

20

(i) die Gruppe Q insgesamt nicht mehr als fünf Heteroatome als Ringglieder enthält,

(ii) die Gruppe Q insgesamt nicht mehr als zwei Carbonylgruppen als Ringglieder enthält und

25

(iii) eine an ein gesättigtes Kohlenstoffatom in α -Position zu einem durch die Gruppe R^a substituierten, gesättigten Stickstoffatom, einem Sauerstoff- oder Schwefelatom als Ringglied eines bi- oder tricyclischen Heterocyclus der Gruppe Q gebundene Gruppe R^b nicht die Bedeutungen einer Hydroxy-, C_{1-6} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-6} -Alkyl-amino- oder Di- C_{1-6} -Alkyl-aminogruppe annimmt,

30

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren.

5

Eine siebte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

10 A, X, R¹, R² und R³ wie vorstehend unter der ersten, zweiten, dritten, vierten oder fünften Ausführungsform erwähnt definiert sind und

15 Q ein über ein Kohlenstoff- oder ein Stickstoffatom gebundener Heterocyclus bestehend aus einem Ring A und einem Ring B, der über zwei benachbarte Kohlenstoffatome oder über ein Kohlenstoffatom und ein benachbartes Stickstoffatom mit dem Ring A kondensiert ist, wobei die Ringe A und B unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

20 einem 5-gliedrigen, gesättigten, ein- oder zweifach ungesättigten Carbocyclus, in dem ein, zwei oder drei Ringglieder unabhängig voneinander jeweils durch eine >NR^a-Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder, im Fall ungesättigter Ringglieder, durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können, wobei maximal zwei Ringglieder Sauerstoff- oder Schwefelatome darstellen und diese nicht direkt miteinander verknüpft sein können, oder

25 einem 6-gliedrigen, gesättigten, ein-, zwei- oder dreifach ungesättigten Carbocyclus, in dem ein, zwei oder drei Ringglieder unabhängig voneinander jeweils durch eine >NR^a-Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder, im Fall ungesättigter Ringglieder, durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können, wobei maximal zwei Ringglieder Sauerstoff- oder Schwefelatome darstellen und diese
30 nicht direkt miteinander verknüpft sein können, oder

einem 7-gliedrigen, gesättigten, ein-, zwei- oder dreifach ungesättigten Carbocyclus, in dem ein, zwei oder drei Ringglieder unabhängig voneinander

jeweils durch eine $>NR^a$ -Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder, im Fall ungesättigter Ringglieder, durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können, wobei maximal zwei Ringglieder Sauerstoff- oder Schwefelatome darstellen und diese nicht direkt miteinander verknüpft sein können, oder

5

wobei mindestens einer der kondensierten Ringe A und B mindestens ein Heteroatom als Ringglied enthält,

10

ein oder zwei Methylengruppen als Ringglieder in den 5- bis 7-gliedrigen Ringen A und B jeweils unabhängig voneinander durch Carbonylgruppen ersetzt sein können,

ein oder zwei Kohlenstoffatome als Ringglieder der Ringe A und B durch R^b substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

15

zwei an benachbarte Kohlenstoff- oder Stickstoffatome oder ein Kohlenstoff- und ein benachbartes Stickstoffatom als Ringglieder der Ringe A oder B gebundene Wasserstoffatome durch eine C_{3-5} -n-Alkylenbrücke ersetzt sein können und so einen Tricyclus bilden, oder

20

ein an ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom als Ringglied des Ringes A und ein weiteres, an ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom als Ringglied des Ringes B gebundenes Wasserstoffatom, wobei die genannten Ringglieder durch zwei Bindungen voneinander getrennt sind, durch eine C_{2-4} -n-Alkylenbrücke ersetzt sein können und so einen Tricyclus bilden,

25

wobei in den vorstehend genannten C_{3-5} -n-Alkylenbrücken und C_{2-4} -n-Alkylenbrücken eine oder zwei Methylengruppen unabhängig voneinander mit der Maßgabe, dass zwei Sauerstoffatome nicht direkt miteinander verknüpft sind, jeweils durch eine $>NR^a$ -Gruppe oder ein Sauerstoffatom ersetzt sein können oder/und ein Kohlenstoffatom durch R^b substituiert sein kann,

30

R^a ein Wasserstoffatom, eine lineare oder verzweigte C_{1-3} -Alkyl-, C_3 -Alkenyl-,

C₃-Alkynyl- oder Cyclo-C₃₋₆-alkylgruppe bedeutet, in der jedes Wasserstoffatom, sofern es sich nicht in α -Position zu einem Stickstoffatom befindet, durch Fluor ersetzt sein kann,

- 5 R^b ein Halogenatom, eine lineare oder verzweigte C₁₋₃-Alkyl-, C₂₋₃-Alkenyl-, C₂₋₃-Alkynyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkyl-, Cyano-, Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino- oder Di-C₁₋₃-Alkyl-aminogruppe bedeutet, in der jedes Wasserstoffatom, sofern es sich nicht in α -Position zu einem Stickstoffatom befindet, durch Fluor ersetzt sein kann und die beiden Alkylgruppen
10 der Di-C₁₋₃-Alkyl-amino-Substituenten unter Ausbildung eines 5- bis 7-gliedrigen Ringes miteinander verknüpft sein können,

mit den Maßgaben, dass

- 15 (i) die Gruppe Q insgesamt nicht mehr als drei Heteroatome als Ringglieder enthält,
- (ii) die Gruppe Q insgesamt nicht mehr als zwei Carbonylgruppen als Ringglieder enthält und
- 20 (iii) eine an ein gesättigtes Kohlenstoffatom in α -Position zu einem durch die Gruppe R^a substituierten, gesättigten Stickstoffatom, einem Sauerstoff- oder Schwefelatom als Ringglied eines bi- oder tricyclischen Heterocyclus der Gruppe Q gebundene Gruppe R^b nicht die Bedeutungen einer Hydroxy-,
25 C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino- oder Di-C₁₋₃-Alkyl-aminogruppe annimmt,

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze,
30 insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren.

Eine achte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den

Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

A, X, R¹, R² und R³ wie vorstehend unter der ersten, zweiten, dritten, vierten oder fünften Ausführungsform erwähnt definiert sind und

5

Q ein über ein Kohlenstoff- oder ein Stickstoffatom gebundener Heterocyclus bestehend aus einem Ring A und einem Ring B, der über zwei benachbarte Kohlenstoffatome oder über ein Kohlenstoffatom und ein benachbartes Stickstoffatom mit dem Ring A kondensiert ist, wobei die Ringe A und B mit der
10 Maßgabe, dass A ein 5- oder 6-gliedriger Ring und B ein 6- oder 7-gliedriger Ring ist, ausgewählt sind aus

15 einem 5-gliedrigen, gesättigten, ein- oder zweifach ungesättigten Carbocyclus, in dem ein, zwei oder drei Ringglieder unabhängig voneinander jeweils durch eine >NR^a-Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder, im Fall ungesättigter Ringglieder, durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können, wobei maximal zwei Ringglieder Sauerstoffatom, die nicht direkt miteinander verknüpft sein können, darstellen und maximal ein Ringglied ein Schwefelatom bedeutet, oder

20 einem 6-gliedrigen, gesättigten, ein-, zwei- oder dreifach ungesättigten Carbocyclus, in dem ein, zwei oder drei Ringglieder unabhängig voneinander jeweils durch eine >NR^a-Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder, im Fall ungesättigter Ringglieder, durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können, wobei maximal zwei Ringglieder Sauerstoffatom, die nicht direkt miteinander verknüpft
25 sein können, darstellen und maximal ein Ringglied ein Schwefelatom bedeutet, oder

30 einem 7-gliedrigen, gesättigten, ein-, zwei- oder dreifach ungesättigten Carbocyclus, in dem ein, zwei oder drei Ringglieder unabhängig voneinander jeweils durch eine >NR^a-Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder, im Fall ungesättigter Ringglieder, durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können, wobei maximal zwei Ringglieder Sauerstoff- oder Schwefelatome darstellen und diese nicht direkt miteinander verknüpft sein können, oder

wobei mindestens einer der kondensierten Ringe A und B mindestens ein Heteroatom als Ringglied enthält,

5 ein oder zwei Methylengruppen als Ringglieder in den 5- bis 7-gliedrigen Ringen A und B jeweils unabhängig voneinander durch Carbonylgruppen ersetzt sein können,

ein oder zwei Kohlenstoffatome als Ringglieder der Ringe A und B durch R^b substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein
10 können,

zwei an benachbarte Kohlenstoff- oder Stickstoffatome oder ein Kohlenstoff- und ein benachbartes Stickstoffatom als Ringglieder der Ringe A oder B gebundene Wasserstoffatome durch eine C₃₋₄-n-Alkylenbrücke ersetzt sein können und so einen
15 Tricyclus bilden, oder

ein an ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom als Ringglied des Ringes A und ein weiteres, an ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom als Ringglied des Ringes B gebundenes Wasserstoffatom, wobei die genannten Ringglieder durch zwei
20 Bindungen voneinander getrennt sind, durch eine C₂₋₃-n-Alkylenbrücke ersetzt sein können und so einen Tricyclus bilden,

wobei in den vorstehend genannten C₃₋₄-n-Alkylenbrücken und C₂₋₃-n-Alkylenbrücken eine oder zwei Methylengruppen unabhängig voneinander durch
25 R^b substituiert sein kann,

R^a ein Wasserstoffatom oder eine lineare oder verzweigte C₁₋₃-Alkylgruppe bedeutet, in der jedes Wasserstoffatom, sofern es sich nicht in α -Position zu einem Stickstoffatom befindet, durch Fluor ersetzt sein kann,

30 R^b ein Halogenatom oder eine lineare oder verzweigte C₁₋₃-Alkylgruppe bedeutet, in der jedes Wasserstoffatom, sofern es sich nicht in α -Position zu einem Stickstoffatom befindet, durch Fluor ersetzt sein kann,

mit den Maßgaben, dass

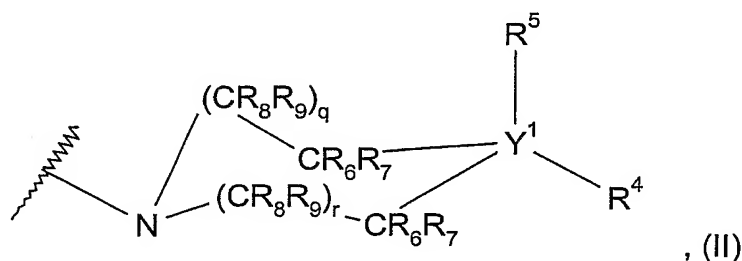
- 5 (i) die Gruppe Q insgesamt nicht mehr als drei Heteroatome als Ringglieder enthält,
- (ii) die Gruppe Q insgesamt nicht mehr als zwei Carbonylgruppen als Ringglieder enthält und
- 10 deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren.
- 15 Eine neunte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen
- A, X, Q und R^1 wie vorstehend unter der ersten, zweiten, dritten, vierten, fünften, sechsten, siebten oder achten Ausführungsform erwähnt definiert sind und
- 20 R^2 das Wasserstoffatom oder
- eine Phenylmethylgruppe oder eine C_{2-7} -Alkylgruppe, die in ω -Stellung durch eine Cyclo- C_{3-7} -alkyl-, Cyclo- C_{3-7} -alkenyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Hydroxy-, Amino-,
- 25 C_{1-6} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-6}$ -alkyl)-amino-, Hydroxycarbonyl-, C_{1-6} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, C_{1-6} -Alkylamino-, 4-Morpholinyl-gruppe substituiert sein kann,

30 wobei die in den für R^2 vorstehend definierten Gruppen genannten oder als Substituenten enthaltenen Phenyl- und Pyridinylreste zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Halogen, durch C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkyl-amino- C_{1-3} -alkyl-, Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylcarbonylamino-,

C₁₋₃-Alkylcarbonyl-C₁₋₃-alkylamino-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

5 R³ das Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen oder

R² und R³ zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



in der

Y¹ das Kohlenstoffatom oder, wenn R⁵ ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r, wenn Y¹ das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0 oder 1 oder

q und r, wenn Y¹ das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

R⁴ das Wasserstoffatom, eine Amino-, C₁₋₄-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-alkylamino-, C₁₋₆-Alkyl-, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxycarbonyl-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Cyclo-C₃₋₇-alkyl- oder Cyclo-C₃₋₇-alkenylgruppe, eine Amino-C₂₋₇-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₂₋₇-alkyl-, Di-(C₁₋₄-Alkyl-amino)-C₂₋₇-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminocarbonyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Diazinylgruppe, die jeweils durch ein Halogen, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino- Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-gruppe substituiert sein können,

5

ein Heterocyclus ausgewählt aus einer 4- bis 7-gliedrigen Azacycloalkylgruppe, einer 6- bis 7-gliedrigen Oxaza-, S,S-Dioxothiaza- oder Diazacycloalkylgruppe und einer 7- bis 9-gliedrigen Azabicycloalkylgruppe,

10 wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom an Y¹ in Formel (II) gebunden sind,

in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt mit einem Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom verknüpfte
15 Methylengruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann und

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen ein- oder zweifach durch Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyl- oder Hydroxy-C₁₋₃-alkylgruppen oder einfach durch eine Benzyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkyl-, Hydroxycyclo-C₃₋₆-alkyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylcarbonyl-, C₁₋₄-Alkylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl-,
20 Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Hydroxycarbonyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-carbonyl-, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkylcarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylcarbonyl-,
25 Aminosulfonyl-, C₁₋₄-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Cyclo-C₃₋₇-alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxyaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxyaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder Hydroxy-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppen substituiert sein
30 können,

oder auch, wenn Y¹ das Kohlenstoffatom darstellt, die Hydroxycarbonyl-, Aminomethyl-, C₁₋₄-Alkyl-aminomethyl- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminomethylgruppe,

R^5 ein Wasserstoffatom, einen C_{1-3} -Alkylrest oder, wenn Y^1 ein Stickstoffatom darstellt, auch ein freies Elektronenpaar,

5 R^6 und R^7 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkylgruppe oder auch, wenn Y^1 ein Kohlenstoffatom darstellt, eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe, wobei die beiden C_{1-3} -Alkylgruppen unter Ausbildung eines Ringes miteinander verbunden sein können und

10 R^8 und R^9 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe darstellen,

bedeuten,

15 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, alle in den vorstehend definierten Resten erwähnten oder enthaltenen Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können, jede in den vorstehend definierten Resten enthaltene Methingruppe mit einem Fluoratom, jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen
20 und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann sowie zwei an ein Stickstoffatom gebundene Alkyl- und Alkenylgruppen unter Ausbildung eines 4-bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ringes miteinander verbunden sein können,

25 alle in den vorstehend definierten Resten erwähnten oder enthaltenen aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Halogen, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

30 deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

Eine zehnte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

- 5 A, X, Q und R¹ wie vorstehend unter der ersten, zweiten, dritten, vierten, fünften, sechsten, siebten oder achten Ausführungsform erwähnt definiert sind und

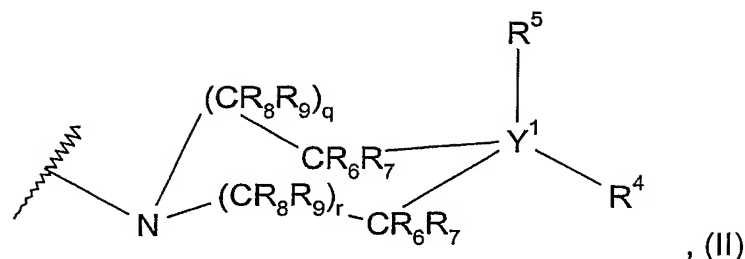
R² das Wasserstoffatom oder

- 10 eine Phenylmethylgruppe oder eine C₂₋₇-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Cyclo-C₃₋₇-alkyl-, Cyclo-C₃₋₇-alkenyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₆-Alkylamino-, Di-(C₁₋₆-alkyl)-amino-, Hydroxycarbonyl-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, C₁₋₆-Alkylamino-, 4-Morpholinylgruppe substituiert sein kann,

- 15 wobei die in den für R² vorstehend definierten Gruppen genannten oder als Substituenten enthaltenen Phenyl- und Pyridinylreste zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Halogen, durch C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-
20 amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-C₁₋₃-alkylamino-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-gruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

- 25 R³ das Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen oder

R² und R³ zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



in der

Y¹ das Kohlenstoffatom oder, wenn R⁵ ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r, wenn Y¹ das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0 oder 1 oder

q und r, wenn Y¹ das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

R⁴ das Wasserstoffatom, eine Amino-, C₁₋₄-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-alkylamino-, C₁₋₆-Alkyl-, Cyclo-C₃₋₇-alkyl-, Cyclo-C₃₋₇-alkenyl-, Amino-C₂₋₇-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₂₋₇-alkyl-, Di-(C₁₋₄-Alkyl-amino)-C₂₋₇-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminocarbonyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Diazinylgruppe, die jeweils durch ein Halogen, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-gruppe substituiert sein können,

ein Heterocyclus ausgewählt aus einer 4- bis 7-gliedrigen Azacycloalkylgruppe, einer 6- bis 7-gliedrigen Oxaza- oder Diazacycloalkylgruppe und einer 7- bis 9-gliedrigen Azabicycloalkylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom an Y¹ in Formel (II) gebunden sind,

in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt mit einem Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom verknüpfte Methylengruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann und

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen ein- oder mehrfach, beispielsweise ein- bis dreifach, durch C₁₋₃-Alkylgruppen oder eifach durch eine Benzyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkylcarbonyl-, Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-, Hydroxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkylsulfonyl-gruppen substituiert sein können,

oder auch, wenn Y¹ das Kohlenstoffatom darstellt, die Hydroxycarbonyl-, Aminomethyl-, C₁₋₄-Alkylaminomethyl- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminomethylgruppe,

R⁵ ein Wasserstoffatom, einen C₁₋₃-Alkylrest oder, wenn Y¹ ein Stickstoffatom darstellt, auch ein freies Elektronenpaar,

R⁶ und R⁷, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder auch, wenn Y¹ ein Kohlenstoffatom darstellt, eine C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe, wobei die beiden C₁₋₃-Alkylgruppen unter Ausbildung eines Ringes miteinander verbunden sein können und

R⁸ und R⁹, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen,

bedeuten,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, alle in den vorstehend definierten Resten erwähnten oder enthaltenen Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können, jede in den vorstehend definierten Resten enthaltene

Methingruppe mit einem Fluoratom, jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann sowie zwei an ein Stickstoffatom gebundene Alkyl- und Alkenylgruppen unter Ausbildung eines 4- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ringes miteinander
5 verbunden sein können,

alle in den vorstehend definierten Resten erwähnten oder enthaltenen aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Halogen, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder
10 verschieden sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder
15 Basen.

Eine elfte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

20 A, X, Q und R^1 wie vorstehend unter der ersten, zweiten, dritten, vierten, fünften, sechsten, siebten oder achten Ausführungsform erwähnt definiert sind und

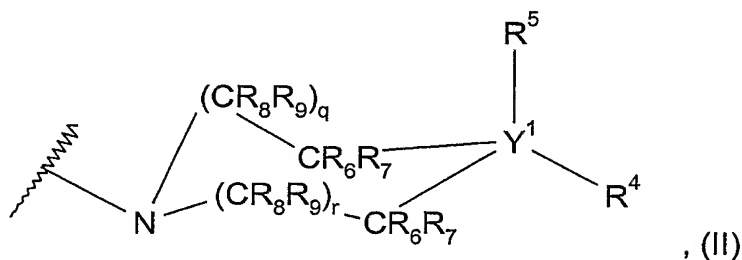
R^2 das Wasserstoffatom oder

25 eine Phenylmethylgruppe oder eine C_{2-7} -Alkylgruppe, die in ω -Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, C_{1-6} -Alkylamino-, Di-(C_{1-6} -Alkyl)-amino-gruppe substituiert sein kann,

30 wobei die vorstehend erwähnte Phenyl- und Phenylmethylgruppe zusätzlich an einem aromatischen Kohlenstoffatom durch Halogen, durch C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylamino- C_{1-3} -alkyl- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-gruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R^3 das Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe darstellen oder

R^2 und R^3 zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der
5 allgemeinen Formel



in der

Y^1 das Kohlenstoffatom oder, wenn R^5 ein freies Elektronenpaar darstellt, auch
das Stickstoffatom,

q und r , wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0 oder 1 oder

q und r , wenn Y^1 das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

R^4 das Wasserstoffatom, eine Amino-, C_{1-4} -Alkyl-amino-, Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-
alkylamino-, C_{1-6} -Alkyl-, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxycarbonyl-,
20 C_{1-6} -Alkoxycarbonyl-, Hydroxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-6} -Alkoxycarbonyl-
 C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Cyclo- C_{3-7} -alkyl- oder Cyclo- C_{3-7} -alkenylgruppe,
eine Amino- C_{2-7} -alkyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino- C_{2-7} -alkyl-, Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl-amino)-
 C_{2-7} -alkyl-, C_{1-6} -Alkoxycarbonyl-, C_{1-6} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder
Hydroxycarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe,

eine Phenyl- oder Pyridylgruppe, die jeweils durch ein Halogen, durch eine
 C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-4} -Alkyl-amino-, Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-amino-gruppe
substituiert sein kann,

ein Heterocyclus ausgewählt aus einer 6- bis 7-gliedrige Azacycloalkylgruppe, einer 6- bis 7-gliedrigen S,S-Dioxothiaza- und Diazacycloalkylgruppe und einer 7- bis 9-gliedrige Azabicycloalkylgruppe,

5 wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom an Y¹ in Formel (II) gebunden sind,

in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt mit einem Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom verknüpfte
10 Methylengruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann und

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen ein- oder zweifach durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyl- oder Hydroxy-C₁₋₃-alkylgruppe, durch eine Benzyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkyl-, Hydroxy-C₃₋₆-cycloalkyl-, Cyclo-
15 C₃₋₆-alkyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-, Hydroxycarbonyl-carbonyl-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-carbonyl-, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkylcarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylcarbonyl-, Aminosulfonyl-, C₁₋₄-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminosulfonyl-, Cyclo-C₃₋₇-alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-,
20 C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxyaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxyaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder Hydroxy-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppen substituiert sein können,

25 oder auch, wenn Y¹ das Kohlenstoffatom darstellt die Hydroxycarbonyl-, Aminomethyl-, C₁₋₄-Alkyl-aminomethyl- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminomethylgruppe,

R⁵ ein Wasserstoffatom oder, wenn Y¹ ein Stickstoffatom darstellt, auch ein freies Elektronenpaar,

30 R⁶ und R⁷, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder auch, wenn Y¹ ein Kohlenstoffatom darstellt, eine C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe, wobei die

beiden C₁₋₃-Alkylgruppen unter Ausbildung eines Ringes miteinander verbunden sein können und

R⁸ und R⁹, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom
5 oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen,

bedeuten, deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen
10 oder organischen Säuren oder Basen.

Eine zwölfte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

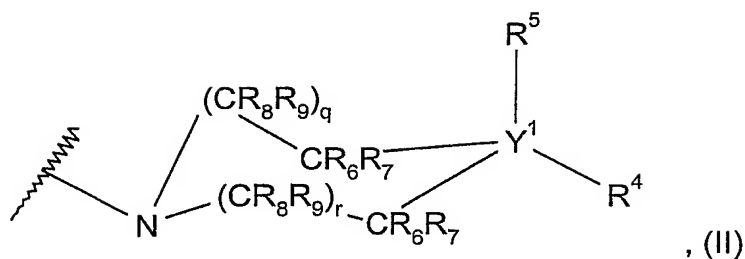
15 A, X, Q und R¹ wie vorstehend unter der ersten, zweiten, dritten, vierten, fünften, sechsten, siebten oder achten Ausführungsform erwähnt definiert sind und

R² eine Phenylmethylgruppe oder eine C₂₋₇-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, C₁₋₆-Alkylamino-, Di-(C₁₋₆-Alkyl)-amino-gruppe substituiert sein
20 kann,

wobei die vorstehend genannte Phenyl- und Phenylmethylgruppe an einem aromatischen Kohlenstoffatom durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein kann,

25 R³ das Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder

R² und R³ zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



in der

5 R^6 und R^7 jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Dimethylaminogruppe,

R^8 und R^9 jeweils das Wasserstoffatom und

(a) Y^1 das Kohlenstoffatom,

10

q und r die Zahlen 0 oder 1,

R^4 das Wasserstoffatom,

15

eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Pyrimidinylgruppe, die jeweils durch ein Halogen, durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein kann,

20

eine Hydroxy-, 2-Diethylamino-ethyl-, Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, 4-Amino-piperidin-1-yl-, 4-Methylamino-piperidin-1-yl-, 4-Dimethylamino-piperidin-1-yl-, 4-Hydroxymethyl-piperidin-1-yl-, 4-Hydroxy-piperidin-1-yl-, 4-Methoxy-piperidin-1-yl-, 4-Hydroxy-4-methyl-piperidin-1-yl-, 4-Hydroxy-4-trifluormethyl-piperidin-1-yl-, 4-Ethyl-4-hydroxy-piperidin-1-yl-, 4,4-Dimethylpiperidin-1-yl-, 4-Amino-4-methyl-piperidin-1-yl-, 4-Hydroxy-4-hydroxymethyl-piperidin-1-yl-, 3-Amino-piperidin-1-yl-, 3-Methylamino-piperidin-1-yl-, 3-Dimethylamino-piperidin-1-yl-, Perhydro-azepin-1-yl-, Perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 4-Methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-, Piperidin-4-

25

yl-, 1-Ethylpiperidin-4-yl-, 1-(2-Hydroxyethyl)-piperidin-4-yl-,
 1-Cyclopropyl-piperidin-4-yl-, 1-Cyclopropylmethyl-piperidin-4-yl-,
 1-Hydroxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethoxycarbonylmethyl-
 piperidin-4-yl-, 1-Hydroxycarbonylethyl-piperidin-4-yl-,
 1-Ethoxycarbonylethyl-piperidin-4-yl-, 1-Hydroxycarbonylethylcarbonyl-
 piperidin-4-yl-, 1-Ethoxycarbonylethylcarbonyl-piperidin-4-yl-,
 1-Methylsulfonyl-piperidin-4-yl-, 1-Aminosulfonyl-piperidin-4-yl-,
 1-Hydroxycarbamoylmethyl-piperidin-4-yl-, 1-(Hydroxy-methyl-
 carbamoyl)-piperidin-4-yl-, 1-(Methoxycarbamoyl-methyl)-piperidin-4-yl-,
 Piperazin-1-yl-, 4-Methyl-piperazin-1-yl-, 4-Methylsulfonyl-
 piperazin-1-yl-, 4-Aminosulfonyl-piperazin-1-yl-, 4-Cyclopropylmethyl-
 piperazin-1-yl-, 4-Ethyl-piperazin-1-yl-, 4-(2-Hydroxyethyl)-piperazin-
 1-yl-, 4-Cyclopropyl-piperazin-1-yl-, 4-Hydroxycarbonylmethyl-
 piperazin-1-yl-, 4-Ethoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl-,
 4-Hydroxycarbonylethyl-piperazin-1-yl-, 4-Ethoxycarbonylethyl-
 piperazin-1-yl-, 4-Hydroxycarbonylethylcarbonyl-piperazin-1-yl-,
 4-Ethoxycarbonylethylcarbonyl-piperazin-1-yl-, 1,2-Dimethyl-piperazin-
 1-yl-, 3-Methyl-piperazin-1-yl-, 3,4,5-Trimethyl-piperazin-1-yl-, 3,5-
 Dimethyl-piperazin-1-yl-, 3,3,4-Trimethyl-piperazin-1-yl-, 3,3-Dimethyl-
 piperazin-1-yl-, 3,3,4,5,5-Pentamethyl-piperazin-1-yl-, 3,3,5,5-
 Tetramethyl-piperazin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, 4,4-Difluor-piperidin-1-yl-,
 8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, 8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-,
 Azetidin-1-yl-, 1-(Methoxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl-,
 1-(Ethoxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl-, 4-(Ethoxycarbonylmethyl)-
 piperazin-1-yl-, 1-Hydroxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl- oder
 4-Hydroxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl-gruppe, und

R⁵ ein Wasserstoffatom, oder

(b) Y¹ ein Stickstoffatom,

q und r die Zahlen 1 oder 2,

R⁴ das Wasserstoffatom,

eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Pyrimidinylgruppe, die jeweils durch ein Halogen, durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein kann,

eine Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, Cyclopropyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl-, Cyclopropylmethyl-, 2-Diethylamino-propyl-, 1-Chinuclidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethyl-piperidin-4-yl-, 1-(2-Hydroxyethyl)-piperidin-4-yl-, 1-Cyclopropyl-piperidin-4-yl-, 1-Cyclopropylmethyl-piperidin-4-yl-, 1-Hydroxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethoxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl-, 1-Hydroxycarbonylethyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethoxycarbonylethyl-piperidin-4-yl-, 1-Hydroxycarbonylethylcarbonyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethoxycarbonylethylcarbonyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethoxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl-, 1-Methylsulfonyl-piperidin-4-yl-, 1-Aminosulfonyl-piperidin-4-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, 8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, 5-Methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl- oder 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl-gruppe und

R⁵ ein freies Elektronenpaar darstellen,

bedeuten, deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

Eine dreizehnte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

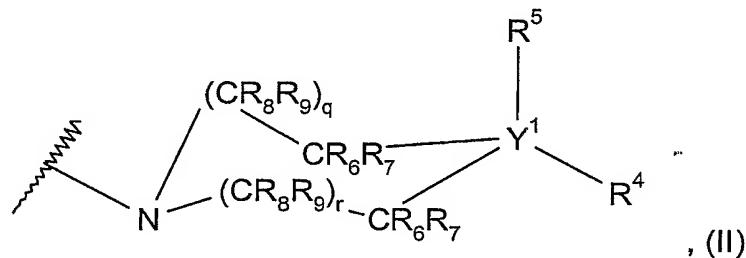
A, X, Q und R¹ wie vorstehend unter der ersten, zweiten, dritten, vierten, fünften, sechsten, siebten oder achten Ausführungsform erwähnt definiert sind und

R² eine Phenylmethylgruppe oder eine C₂₋₇-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, C₁₋₆-Alkylamino-, Di-(C₁₋₆-Alkyl)-amino-gruppe substituiert sein kann,

5 wobei die vorstehend genannte Phenyl- und Phenylmethylgruppe an einem aromatischen Kohlenstoffatom durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein kann,

R³ das Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder

R² und R³ zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



in der

R⁶ und R⁷ jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Dimethylaminogruppe,

R^8 und R^9 jeweils das Wasserstoffatom und

(a) Y^1 das Kohlenstoffatom,

q und r die Zahlen 0 oder 1,

R^4 das Wasserstoffatom,

eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Pyrimidinylgruppe, die jeweils durch ein Halogen, durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Methyl-

oder Methoxygruppe substituiert sein kann,

eine Hydroxy-, 2-Diethylamino-ethyl-, Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, 4-Amino-piperidin-1-yl-, 4-Methylamino-piperidin-1-yl-, 4-Dimethylamino-piperidin-1-yl-, 3-Amino-piperidin-1-yl-, 3-Methylamino-piperidin-1-yl-, 3-Dimethylamino-piperidin-1-yl-, Perhydro-azepin-1-yl-, Perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 4-Methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-, Piperidin-4-yl-, 1-Ethylpiperidin-4-yl-, 1-Cyclopropyl-piperidin-4-yl-, 1-Cyclopropylmethyl-piperidin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Methyl-piperazin-1-yl-, 4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl-, 4-Ethyl-piperazin-1-yl-, 4-Cyclopropyl-piperazin-1-yl-, 1,2-Dimethyl-piperazin-1-yl-, 3-Methyl-piperazin-1-yl-, 3,4,5-Trimethyl-piperazin-1-yl-, 3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl-, 3,3,4-Trimethyl-piperazin-1-yl-, 3,3-Dimethyl-piperazin-1-yl-, 3,3,4,5,5-Pentamethyl-piperazin-1-yl-, 3,3,5,5-Tetramethyl-piperazin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, 4,4-Difluor-piperidin-1-yl-, 8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, 8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Azetidin-1-yl-, 1-(Methoxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl-, 1-(Ethoxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl-, 4-(Ethoxycarbonylmethyl)-piperazin-1-yl-, 1-Hydroxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl- oder 4-Hydroxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl-gruppe, und

R^5 ein Wasserstoffatom, oder

(b) Y^1 ein Stickstoffatom,

q und r die Zahlen 1 oder 2,

R^4 das Wasserstoffatom,

eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Pyrimidinylgruppe, die jeweils durch ein Halogen, durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein kann,

eine Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, Cyclopropyl-, Cyclopropylmethyl-, 2-Diethylamino-propyl-, 1-Chinuclidin-3-yl-, 1-Piperidin-4-yl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethyl-piperidin-4-yl-, 1-Cyclopropyl-piperidin-4-yl-, 1-Cyclopropylmethyl-piperidin-4-yl-, 1-Hydroxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl- oder 1-Ethoxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl-gruppe und

R^5 ein freies Elektronenpaar darstellen,

bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

Weitere bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung bestehen in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

Q, R^1 , R^2 und R^3 wie vorstehend unter der ersten, zweiten, dritten, vierten, fünften, sechsten, siebten, achten, neunten, zehnten, elften oder zwölften Ausführungsform erwähnt definiert sind und

A und X jeweils ein Sauerstoffatom darstellen,

deren Tautomere, deren isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

Eine vierzehnte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

A und X jeweils ein Sauerstoffatom darstellen,

R¹ eine 1,3,4,5-Tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on-3-yl-, 3,4-Dihydro-1*H*-chinazolin-2-on-3-yl-, 5-Phenyl-2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-on-2-yl-, 1,3-Dihydro-imidazo[4,5-*c*]-chinolin-2-on-3-yl-, 1,3-Dihydro-naphth[1,2-*d*]imidazol-2-on-3-yl-, 1,3-Dihydro-benzimidazol-2-on-3-yl-, 4-Phenyl-1,3-dihydro-imidazol-2-on-1-yl-, 3,4-Dihydro-1*H*-thieno-
5 [3,2-*d*]pyrimidin-2-on-3-yl- oder 3,4-Dihydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-2-on-3-yl-gruppe oder zusammen mit dem Piperidinring in Formel (I) die 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-3',1-benzoxazin'-4,4'-piperidin-1-yl-gruppe bedeutet,

und R² und R³ wie vorstehend unter der ersten oder zweiten Ausführungsform
10 erwähnt definiert sind,

wobei die vorstehend unter R¹ erwähnten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch eine Methoxygruppe monosubstituiert sein können,

15 und wobei alle in den unter R¹ definierten Resten erwähnten oder enthaltenen aromatischen und heteroaromatischen Reste und Molekülteile zusätzlich durch Halogenatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

20 und wobei bei dieser und allen voranstehend genannten Ausführungsformen jeweils den Verbindungen, in denen

Q wie unter der siebten Ausführungsform erwähnt definiert ist,

25 eine herausragende Bedeutung zukommt,

den Verbindungen, in denen

Q wie unter der achten Ausführungsform erwähnt definiert ist,

30 eine besonders herausragende Bedeutung zukommt,

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren

Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

- 5 Eine fünfzehnte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

A und X jeweils ein Sauerstoffatom bedeuten,

- 10 R^1 wie vorstehend unter der fünften Ausführungsform definiert ist,

Q wie vorstehend unter der achten Ausführungsform definiert ist,

- und wobei bei dieser und allen voranstehend genannten Ausführungsformen jeweils
15 den Verbindungen, in denen

R^2 und R^3 wie vorstehend unter der neunten oder zehnten Ausführungsform definiert sind, eine herausragende Bedeutung zukommt,

- 20 den Verbindungen, in denen R^2 und R^3 wie vorstehend unter der elften Ausführungsform definiert sind, eine besonders herausragende Bedeutung zukommt,

- und den Verbindungen, in denen R^2 und R^3 wie vorstehend unter der zwölften Ausführungsform definiert sind, eine ganz besonders herausragende Bedeutung
25 zukommt,

- deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder
30 organischen Säuren oder Basen.

Eine sechzehnte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

A und X jeweils ein Sauerstoffatom darstellen,

R¹ wie unter der fünften Ausführungsform erwähnt definiert ist,

5

Q wie unter der achten Ausführungsform erwähnt definiert ist,

R² und R³ wie unter der zwölften Ausführungsform erwähnt definiert sind,

10 deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

15 Für Q kommen beispielsweise die in Tabelle I genannten bi- und tricyclischen Heterocyclen in Frage, wobei diese an einem gesättigten Stickstoffatom durch die Gruppe R^{a'} und, unabhängig hiervon, im Kohlenstoffgerüst durch die Gruppe R^b substituiert sein können und

20 R^{a'} die Methyl-, Ethyl- oder 2,2,2-Trifluorethylgruppe und

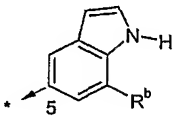
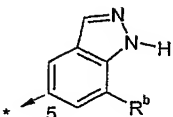
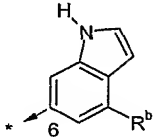
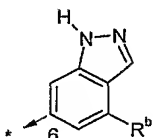
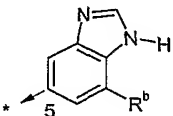
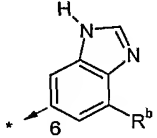
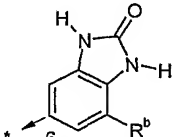
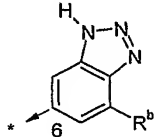
R^b das Chlor- oder Bromatom, die Methyl-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Cyclopropyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, Methylamino- oder Dimethylamino-gruppe bedeutet.

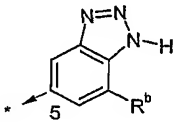
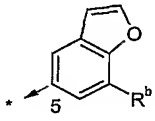
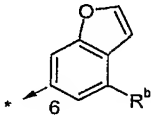
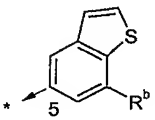
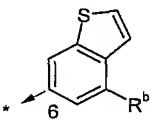
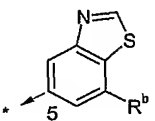
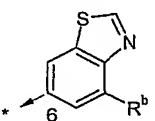
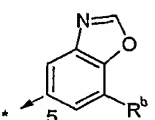
25

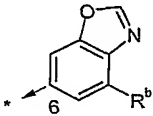
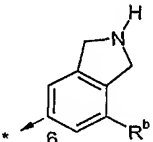
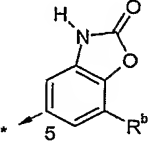
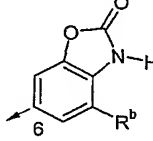
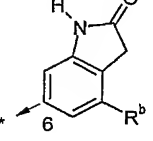
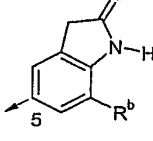
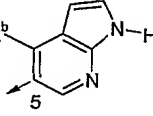
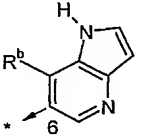
Q kann in allen vorstehend genannten Ausführungsformen die Bedeutungen der in Tabelle I gezeigten Reste, entweder unsubstituiert wie explizit gezeigt oder, wie oben erwähnt, fakultativ substituiert durch die Reste R^{a'} oder/und R^b, annehmen.

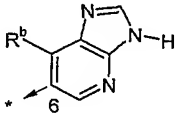
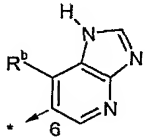
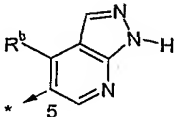
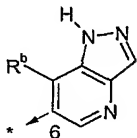
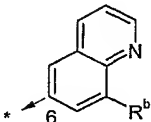
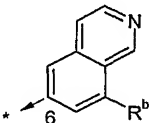
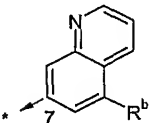
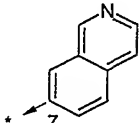
30 **Tabelle I:**

	Q	Name
--	---	------

	Q	Name
(1)		1 <i>H</i> -Indol-5-yl
(2)		1 <i>H</i> -Indazol-5-yl
(3)		1 <i>H</i> -Indol-6-yl
(4)		1 <i>H</i> -Indazol-6-yl
(5)		1 <i>H</i> -Benzimidazol-5-yl
(6)		1 <i>H</i> -Benzimidazol-6-yl
(7)		1,3-Dihydro-benzimidazol-2-on-6-yl
(8)		1 <i>H</i> -Benztriazol-6-yl

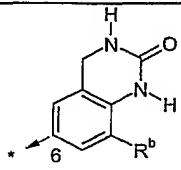
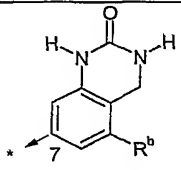
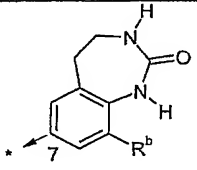
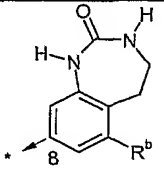
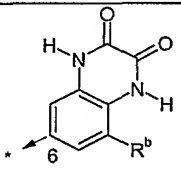
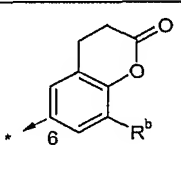
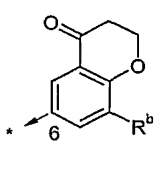
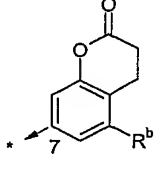
	Q	Name
(9)		1 <i>H</i> -Benzotriazol-5-yl
(10)		Benzfuran-5-yl
(11)		Benzfuran-6-yl
(12)		Benzthiophen-5-yl
(13)		Benzthiophen-6-yl
(14)		Benzthiazol-5-yl
(15)		Benzthiazol-6-yl
(16)		Benzoxazol-5-yl

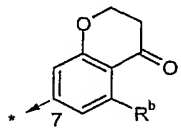
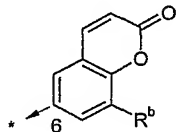
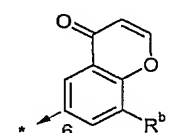
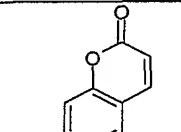
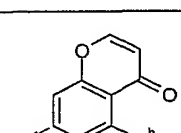
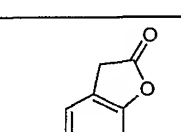
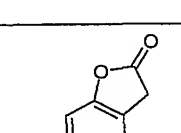
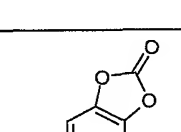
	Q	Name
(17)		Benzoxazol-6-yl
(18)		2,3-Dihydro-1H-isoindol-6-yl
(19)		3H-Benzooxazol-2-on-5-yl
(20)		3H-Benzooxazol-2-on-6-yl
(21)		1,3-Dihydro-indol-2-on-6-yl
(22)		1,3-Dihydro-indol-2-on-5-yl
(23)		1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl
(24)		1H-Pyrrolo[3,2-b]pyridin-6-yl

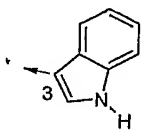
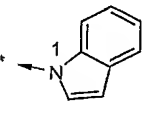
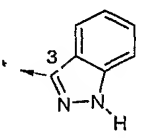
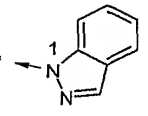
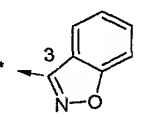
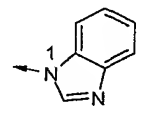
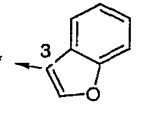
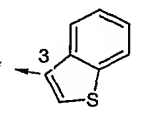
	Q	Name
(25)		3 <i>H</i> -Imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-6-yl
(26)		1 <i>H</i> -Imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-6-yl
(27)		1 <i>H</i> -Pyrazolo[3,4- <i>b</i>]pyridin-5-yl
(28)		1 <i>H</i> -Pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridin-6-yl
(29)		Chinolin-6-yl
(30)		Isochinolin-6-yl
(31)		Chinolin-7-yl
(32)		Isochinolin-7-yl

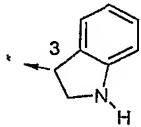
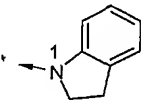
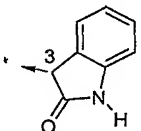
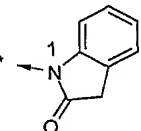
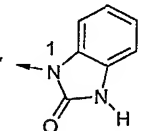
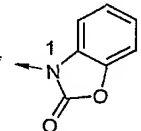
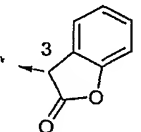
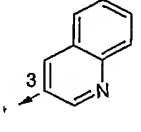
	Q	Name
(33)		1,2,3,4-Tetrahydroquinolin-6-yl
(34)		1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-6-yl
(35)		1,2,3,4-Tetrahydroquinolin-7-yl
(36)		1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-7-yl
(37)		1H-Chinolin-2-on-6-yl
(38)		1H-Chinolin-4-on-6-yl
(39)		1H-Chinolin-2-on-7-yl
(40)		1H-Chinolin-4-on-7-yl

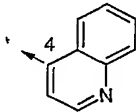
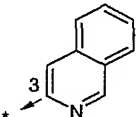
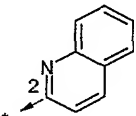
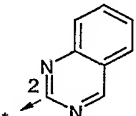
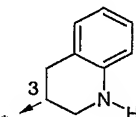
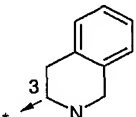
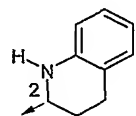
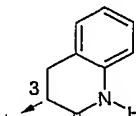
	Q	Name
(41)		3,4-Dihydro-1 <i>H</i> -chinolin-2-on-6-yl
(42)		2,3-Dihydro-1 <i>H</i> -chinolin-4-on-6-yl
(43)		3,4-Dihydro-1 <i>H</i> -chinolin-2-on-7-yl
(44)		2,3-Dihydro-1 <i>H</i> -chinolin-4-on-7-yl
(45)		1,4-Dihydro-3,1-benzoxazin-2-on-6-yl
(46)		1,4-Dihydro-3,1-benzoxazin-2-on-7-yl
(47)		8,9-dihydro-5 <i>H</i> -7-oxa-5-aza-benzcyclohepten-6-on-2-yl
(48)		8,9-dihydro-5 <i>H</i> -7-oxa-5-aza-benzcyclohepten-6-on-3-yl

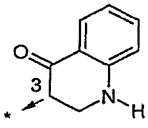
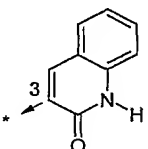
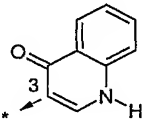
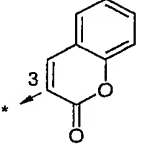
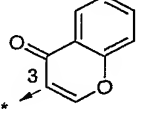
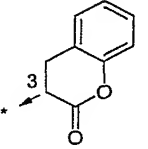
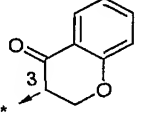
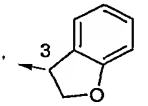
	Q	Name
(49)		3,4-Dihydro-1 <i>H</i> -chinazolin-2-on-6-yl
(50)		3,4-Dihydro-1 <i>H</i> -chinazolin-2-on-7-yl
(51)		1,3,4,5-Tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on-7-yl
(52)		1,3,4,5-Tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on-8-yl
(53)		1,4-Dihydro-chinoxalin-2,3-dion-6-yl
(54)		Chroman-2-on-6-yl
(55)		Chroman-4-on-6-yl
(56)		Chroman-2-on-7-yl

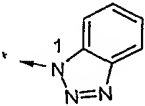
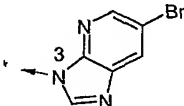
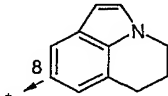
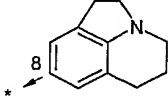
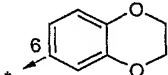
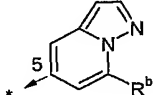
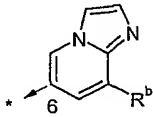
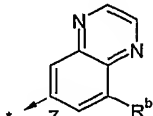
	Q	Name
(57)		Chroman-4-on-7-yl
(58)		Chromen-2-on-6-yl
(59)		Chromen-4-on-6-yl
(60)		Chromen-2-on-7-yl
(61)		Chromen-4-on-7-yl
(62)		3H-Benzofuran-2-on-5-yl
(63)		3H-Benzofuran-2-on-6-yl
(64)		1,3-Benzdioxol-2-on-5-yl

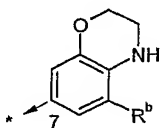
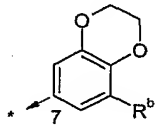
	Q	Name
(65)		Indol-3-yl
(66)		Indol-1-yl
(67)		Indazol-3-yl
(68)		Indazol-1-yl
(69)		1,2-Benzisoxazol-3-yl
(70)		Benzimidazol-1-yl
(71)		Benzfuran-3-yl
(72)		Benzthiophen-3-yl

	Q	Name
(73)		2,3-Dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl
(74)		2,3-Dihydro-1 <i>H</i> -indol-1-yl
(75)		1,3-Dihydro-indol-2-on-3-yl
(76)		1,3-Dihydro-indol-2-on-1-yl
(77)		1,3-Dihydro-benzimidazol-2-on-1-yl
(78)		3 <i>H</i> -Benzoxazol-2-on-1-yl
(79)		3 <i>H</i> -Benzfuran-2-on-3-yl
(80)		Chinolin-3-yl

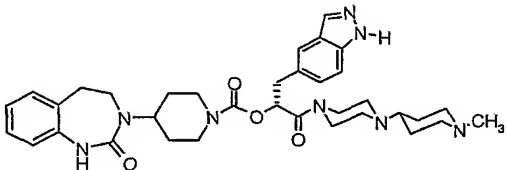
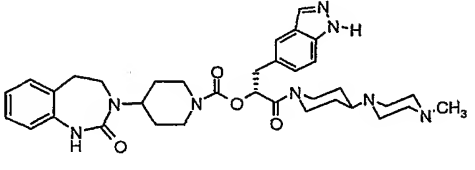
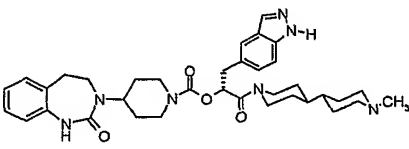
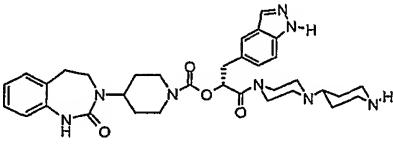
	Q	Name
(81)		Chinolin-4-yl
(82)		Isochinolin-3-yl
(83)		Chinolin-2-yl
(84)		Chinazolin-2-yl
(85)		1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-3-yl
(86)		1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-3-yl
(87)		1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-2-yl
(88)		3,4-Dihydro-1H-chinolin-2-on-3-yl

	Q	Name
(89)		2,3-Dihydro-1 <i>H</i> -chinolin-4-on-3-yl
(90)		1 <i>H</i> -Chinolin-2-on-3-yl
(91)		1 <i>H</i> -Chinolin-4-on-3-yl
(92)		Chromen-2-on-3-yl
(93)		Chromen-4-on-3-yl
(94)		Chroman-2-on-3-yl
(95)		Chroman-4-on-3-yl
(96)		2,3-Dihydro-benzfuran-3-yl

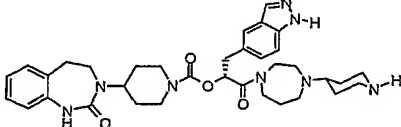
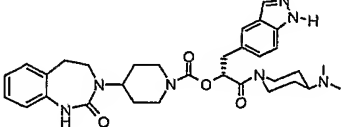
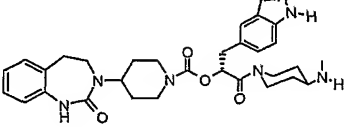
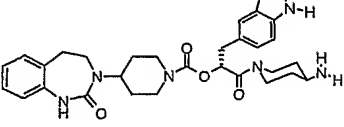
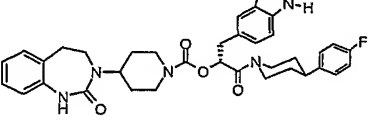
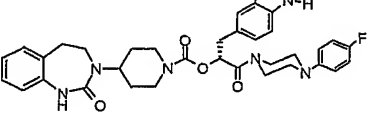
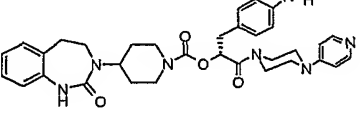
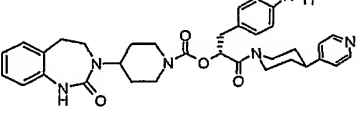
	Q	Name
(97)		Benzotriazol-1-yl
(98)		6-Brom-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-3-yl
(99)		5,6-Dihydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-8-yl
(100)		1,2,5,6-Tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrrolo[3,2,1- <i>ij</i>]chinolin-8-yl
(101)		2,3-Dihydro-1,4-benzdioxin-6-yl
(102)		Pyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl
(103)		Imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridin-6-yl
(104)		Chinoxalin-7-yl

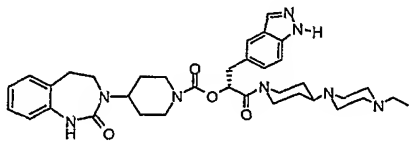
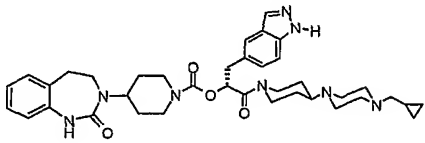
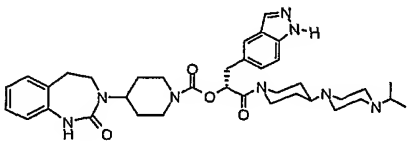
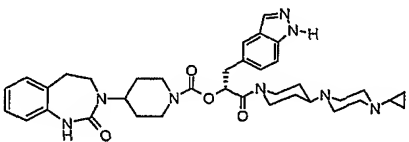
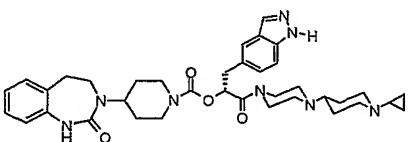
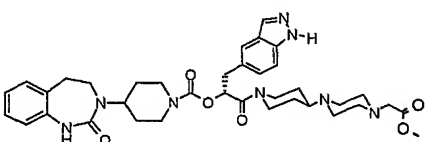
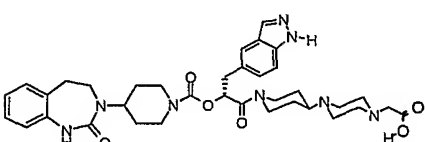
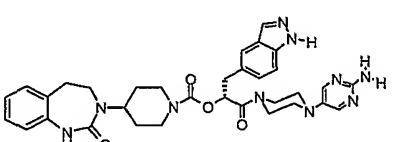
	Q	Name
(105)		3,4-Dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl
(106)		2,3-Dihydro-1,4-benzdioxin-7-yl

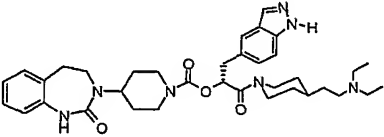
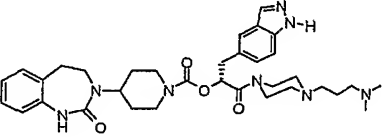
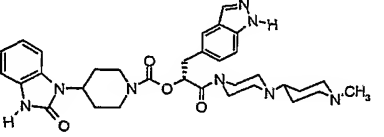
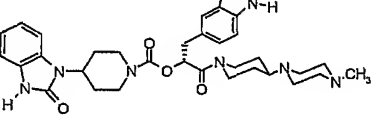
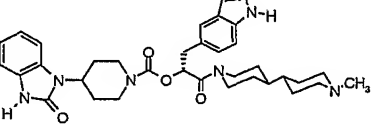
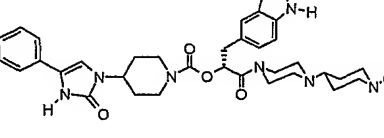
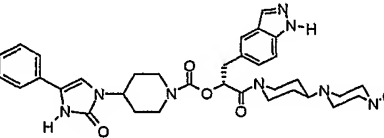
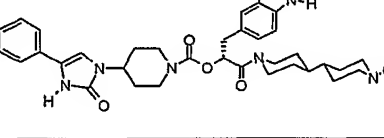
Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) seien beispielsweise folgende Verbindungen genannt:

	Struktur	Name
(1)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methylpiperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl-ester
(2)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl-ester
(3)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethylester
(4)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl-ethylester

	Struktur	Name
(5)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester
(6)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-oxo-2-(4,4'-bipiperidin-1-yl)-ethyl ester
(7)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-oxo-2-(2,1,4'-bipiperidin-1'-yl)-ethyl ester
(8)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(4-methylperhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl ester
(9)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-ethyl ester
(10)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-azepin-1-yl)-ethyl ester
(11)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-pyrrolidin-1-yl)-ethyl ester
(12)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(1-methylpiperidin-4-yl)-perhydro-1,4-diazepin-1-yl]-ethyl ester

	Struktur	Name
(13)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-ethyl-ester
(14)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(15)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-(4-methyl-amino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester
(16)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-piperidin-1-yl)-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(17)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-fluoro-phenyl)-piperidin-1-yl]-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(18)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(19)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester
(20)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-4,4'-bipyridinyl-1-yl)-ethylester

	Struktur	Name
(21)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(22)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(23)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-iso-propyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(24)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(25)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(1-cyclopropyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(26)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(27)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-carboxymethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(28)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(2-amino-pyrimidin-5-yl)-piperazin-1-yl]-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl-ester

	Struktur	Name
(29)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(2-diethylamino-ethyl)-piperidin-1-yl]-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(30)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(3-dimethylamino-propyl)-piperazin-1-yl]-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(31)		4-(2-Oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(32)		4-(2-Oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(33)		4-(2-Oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethylester
(34)		4-(2-Oxo-4-phenyl-2,3-dihydro-imidazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(35)		4-(2-Oxo-4-phenyl-2,3-dihydro-imidazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(36)		4-(2-Oxo-4-phenyl-2,3-dihydro-imidazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(37)		4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl-ester
(38)		4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl-ester
(39)		4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethylester
(40)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]cholin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl-ester
(41)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]cholin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl-ester
(42)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]cholin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1'-methyl-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethylester
(43)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-naphth[1,2-d]-imidazol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl-ester
(44)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-naphth[1,2-d]-imidazol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl-ester

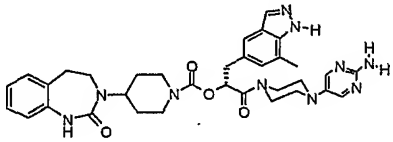
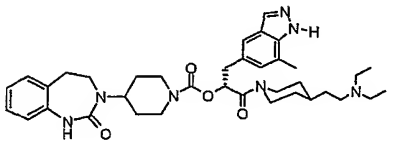
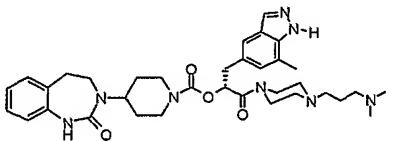
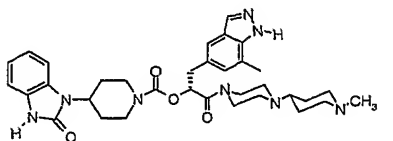
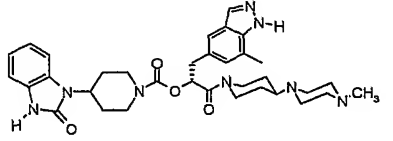
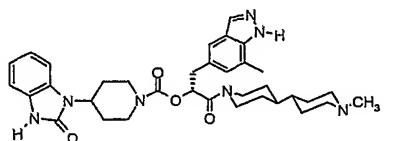
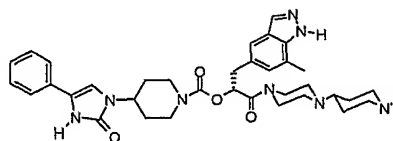
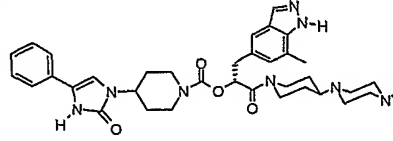
	Struktur	Name
(45)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-naphth[1,2-d]-imidazol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester
(46)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(47)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(48)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester
(49)		4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(50)		4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(51)		4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl-ester
(52)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-thieno[3,2-d]-pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(53)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -thieno[3,2- <i>d</i>]-pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(54)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -thieno[3,2- <i>d</i>]-pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester
(55)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4 <i>H</i> -thieno[3,4- <i>d</i>]-pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(56)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4 <i>H</i> -thieno[3,4- <i>d</i>]-pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(57)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4 <i>H</i> -thieno[3,4- <i>d</i>]-pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester
(58)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(7-methyl-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(59)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(7-methyl-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(60)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidin-1-yl)-1-(7-methyl-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl-ester

	Struktur	Name
(61)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl-ester
(62)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl-ester
(63)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(64)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(65)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(66)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl-ester
(67)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-azepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl-ester
(68)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl-ester

	Struktur	Name
(69)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-perhydro-1,4-diazepin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(70)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-ethylester
(71)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl-ester
(72)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-methylamino-piperidin-1-yl)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl-ester
(73)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-piperidin-1-yl)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(74)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-fluoro-phenyl)-piperidin-1-yl]-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl-ester
(75)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl-ester
(76)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester

	Struktur	Name
(77)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-4,4'-bipyridinyl-1-yl)-ethylester
(78)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(79)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(80)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(81)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(82)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(1-cyclopropyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(83)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-methoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(84)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-carboxymethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(85)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(2-amino-pyrimidin-5-yl)-piperazin-1-yl]-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(86)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(2-diethylamino-ethyl)-piperidin-1-yl]-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(87)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(3-dimethylamino-propyl)-piperazin-1-yl]-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(88)		4-(2-Oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl-ester
(89)		4-(2-Oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl-ester
(90)		4-(2-Oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(91)		4-(2-Oxo-4-phenyl-2,3-dihydro-imidazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl-ester
(92)		4-(2-Oxo-4-phenyl-2,3-dihydro-imidazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl-ester

	Struktur	Name
(93)		4-(2-Oxo-4-phenyl-2,3-dihydro-imidazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(94)		4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(95)		4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(96)		4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl-ester
(97)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]-chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(98)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]-chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(99)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]-chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl-ester
(100)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-naphth[1,2-d]-imidazol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(101)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-naphth[1,2-d]-imidazol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(102)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-naphth[1,2-d]-imidazol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl-ester
(103)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl-ester
(104)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl-ester
(105)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(106)		4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(107)		4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(108)		4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester

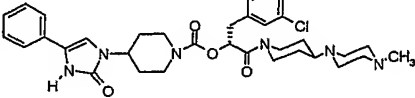
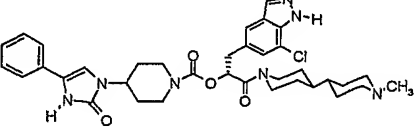
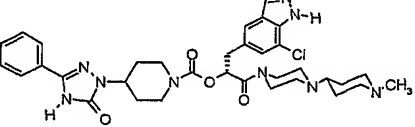
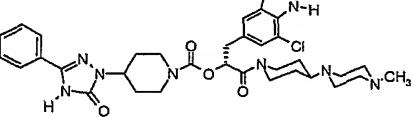
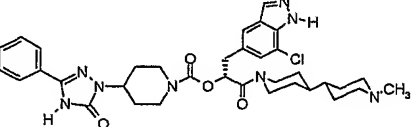
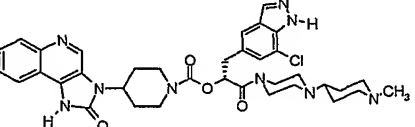
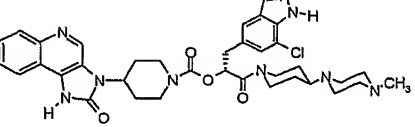
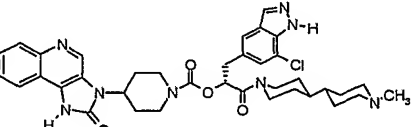
	Struktur	Name
(109)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure(<i>R</i>)-1-(7-methyl-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(110)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure(<i>R</i>)-1-(7-methyl-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(111)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -thieno[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure(<i>R</i>)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-1-(7-methyl-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl-ester
(112)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4 <i>H</i> -thieno[3,4- <i>d</i>]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure(<i>R</i>)-1-(7-methyl-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(113)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4 <i>H</i> -thieno[3,4- <i>d</i>]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure(<i>R</i>)-1-(7-methyl-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(114)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4 <i>H</i> -thieno[3,4- <i>d</i>]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure(<i>R</i>)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-1-(7-methyl-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl-ester
(115)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure(<i>R</i>)-1-(7-chlor-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(116)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure(<i>R</i>)-1-(7-chlor-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(117)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl-ester
(118)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester
(119)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester
(120)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-1-(7-chlor-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl-ester
(121)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(7-chlor-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl-ester
(122)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl-ester
(123)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester
(124)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-azepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester

	Struktur	Name
(125)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester
(126)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-perhydro-1,4-diazepin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(127)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-ethylester
(128)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester
(129)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-(4-methylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester
(130)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-piperidin-1-yl)-1-(7-chlor-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(131)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-fluoro-phenyl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(132)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(133)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester
(134)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2 <i>H</i> -4,4'-bipyridinyl-1-yl)-ethylester
(135)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(136)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(137)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(138)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(139)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-cyclopropyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(140)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(141)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-carboxymethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(7-chlor-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(142)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(2-amino-pyrimidin-5-yl)-piperazin-1-yl]-1-(7-chlor-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(143)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(2-diethylamino-ethyl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(144)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(3-dimethylamino-propyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(145)		4-(2-Oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(146)		4-(2-Oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(147)		4-(2-Oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethylester
(148)		4-(2-Oxo-4-phenyl-2,3-dihydro-imidazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester

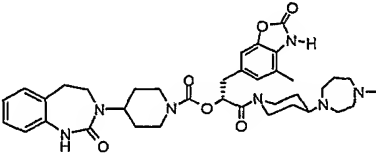
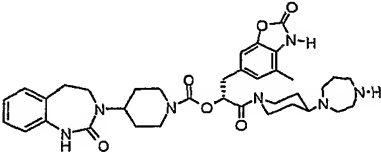
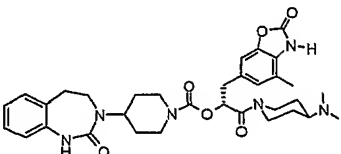
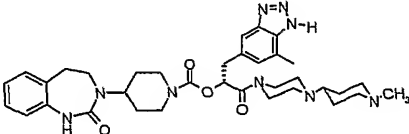
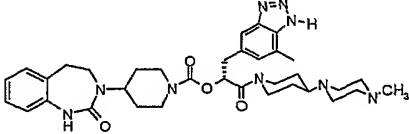
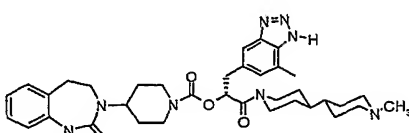
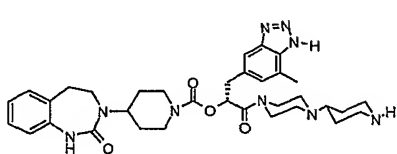
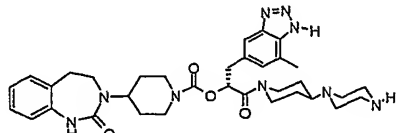
	Struktur	Name
(149)		4-(2-Oxo-4-phenyl-2,3-dihydro-imidazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(150)		4-(2-Oxo-4-phenyl-2,3-dihydro-imidazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-[4,4']-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester
(151)		4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(152)		4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(153)		4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester
(154)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]-chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(155)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]-chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(156)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]-chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(157)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-naphth[1,2-d]-imidazol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(158)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-naphth[1,2-d]-imidazol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(159)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-naphth[1,2-d]-imidazol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethylester
(160)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(161)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(162)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-[4,4']-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethylester
(163)		4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(164)		4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(165)		4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(7-chlor-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethylester
(166)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -thieno[3,2- <i>d</i>]-pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(7-chlor-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(167)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -thieno[3,2- <i>d</i>]-pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(7-chlor-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(168)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2 <i>H</i> -thieno[3,2- <i>d</i>]-pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(7-chlor-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethylester
(169)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4 <i>H</i> -thieno[3,4- <i>d</i>]-pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(7-chlor-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(170)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4 <i>H</i> -thieno[3,4- <i>d</i>]-pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(7-chlor-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(171)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4 <i>H</i> -thieno[3,4- <i>d</i>]-pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(7-chlor-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethylester
(172)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(7-trifluormethyl-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-ethylester

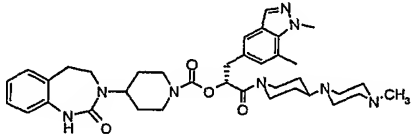
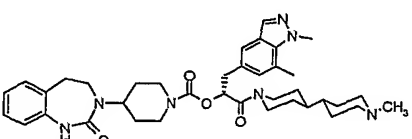
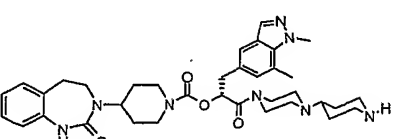
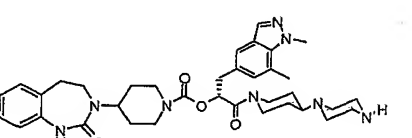
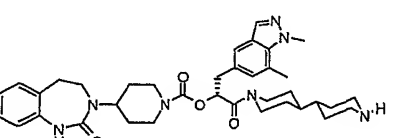
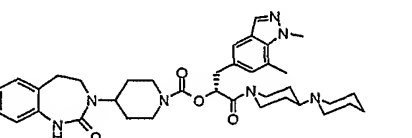
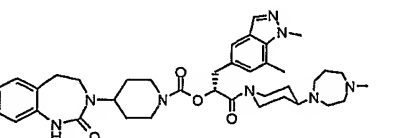
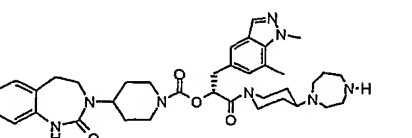
	Struktur	Name
(173)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(7-trifluormethyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-ethylester
(174)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-1-(7-trifluormethyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-ethylester
(175)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-1-(7-trifluormethyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-ethylester
(176)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(7-trifluormethyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-ethylester
(177)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-4,4'-bipiperidiny-1-yl-2-oxo-1-(7-trifluormethyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-ethylester
(178)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-2-oxo-1-(7-trifluormethyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-ethylester
(179)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(7-trifluormethyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-ethylester
(180)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(7-trifluormethyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-ethylester

	Struktur	Name
(181)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-1-(7-trifluormethyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-ethylester
(182)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(183)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(184)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(185)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester
(186)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl-ethylester
(187)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(188)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester

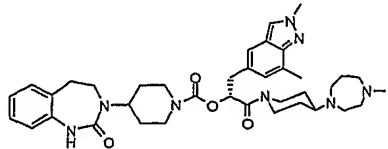
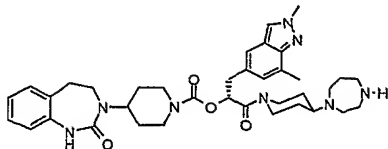
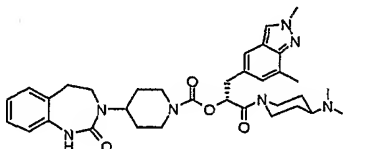
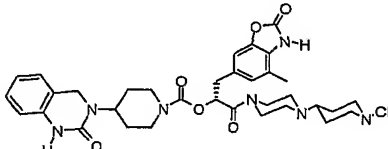
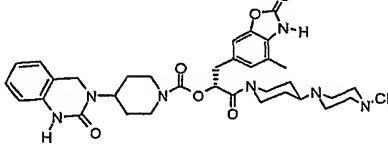
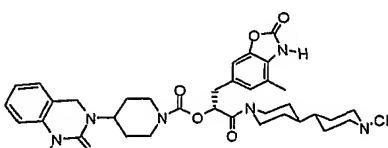
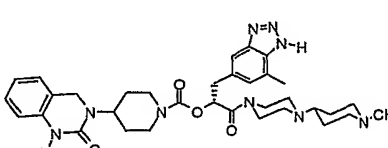
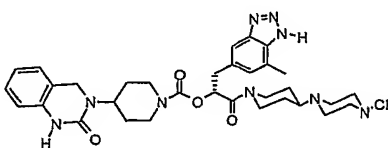
	Struktur	Name
(189)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(190)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl-ethylester
(191)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(192)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(193)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(194)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester
(195)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester
(196)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester

	Struktur	Name
(197)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-1-(7-methyl-1H-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(198)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(7-methyl-1H-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(199)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(200)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester
(201)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-1-(7-methyl-1H-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(202)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-1-(7-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(203)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(7-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(204)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-1-(7-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(205)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester
(206)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester
(207)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-4,4'-bipiperidiny-1-yl-1-(7-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(208)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-1-(7-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(209)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(7-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(210)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester
(211)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-1-(7-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(212)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1,7-dimethyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(213)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(1,7-dimethyl-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(214)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(1,7-dimethyl-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester
(215)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(1,7-dimethyl-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester
(216)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(1,7-dimethyl-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester
(217)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-1-(1,7-dimethyl-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(218)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(1,7-dimethyl-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(219)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(1,7-dimethyl-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(220)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(1,7-dimethyl-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester

	Struktur	Name
(221)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-1-(1,7-dimethyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(222)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(2,7-dimethyl-2H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(223)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(2,7-dimethyl-2H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(224)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(2,7-dimethyl-2H-indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethylester
(225)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(2,7-dimethyl-2H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester
(226)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(2,7-dimethyl-2H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester
(227)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-4,4'-bipiperidiny-1-yl-1-(2,7-dimethyl-2H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(228)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-1-(2,7-dimethyl-2H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(229)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(2,7-dimethyl-2H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(230)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(2,7-dimethyl-2H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl)-ethylester
(231)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-1-(2,7-dimethyl-2H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(232)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(233)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(234)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(235)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(236)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(237)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethylester
(238)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2,1'-bipiperidiny-1'-yl-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(239)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[1,4']bi-piperidiny-1'-yl-1-(7-methyl-1H-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(240)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[1,4']bi-piperidiny-1'-yl-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(241)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[1,4']bi-piperidiny-1'-yl-1-(7-chlor-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(242)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[1,4']bi-piperidiny-1'-yl-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(243)		1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4H-3',1-benz-oxazin'-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(244)		1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4H-3',1-benz-oxazin'-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(245)		1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4H-3',1-benz-oxazin'-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(246)		1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4H-3',1-benz-oxazin'-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester
(247)		1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4H-3',1-benz-oxazin'-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester
(248)		1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4H-3',1-benz-oxazin'-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(249)		1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4H-3',1-benz-oxazin'-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-1,4'-bipiperidinyl-1-yl-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(250)		1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4H-3',1-benz-oxazin'-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(251)		1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4H-3',1-benz-oxazin'-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester
(252)		1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4H-3',1-benz-oxazin'-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(253)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester
(254)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydro-pyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester
(255)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-cyclohexyl-piperazin-1-yl)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(256)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-hydroxy-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(257)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-methoxy-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(258)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-hydroxy-4-methyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(259)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4,4-dimethyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(260)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-4-methyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(261)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-hydroxy-4-hydroxymethyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(262)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(263)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(264)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(265)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(266)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1'-yl)-2-oxo-ethylester
(267)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester
(268)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester

	Struktur	Name
(269)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-4,4'-bipiperidiny-1-yl-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(270)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(271)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(272)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester
(273)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester
(274)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester
(275)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-cyclohexyl-piperazin-1-yl)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(276)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-cycloheptyl-piperazin-1-yl)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester

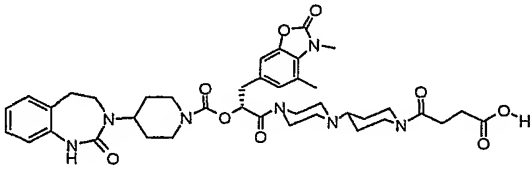
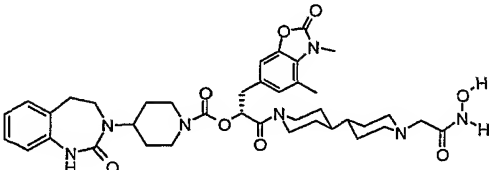
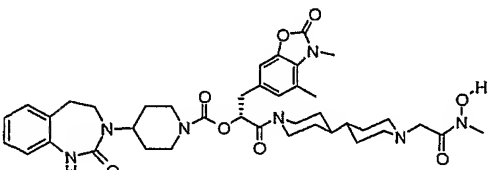
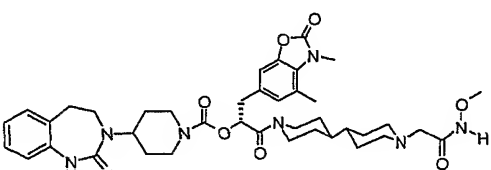
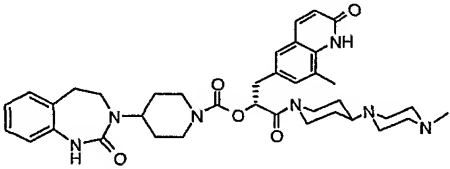
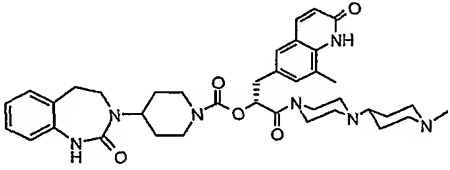
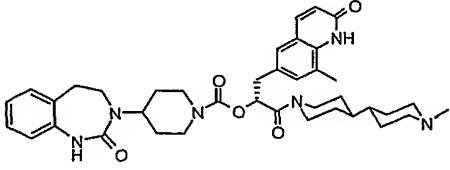
	Struktur	Name
(277)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-cyclopentyl-piperazin-1-yl)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(278)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4,4-dimethyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(279)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-(4-hydroxy-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-2-oxo-ethylester
(280)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-(4-hydroxy-4-methyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-2-oxo-ethylester
(281)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-(4-ethyl-4-hydroxy-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-2-oxo-ethylester
(282)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-(4-hydroxy-4-trifluoromethyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-2-oxo-ethyl-ester
(283)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-[1'-(2-hydroxy-ethyl)-4,4'-bipiperidiny-1'-yl]-2-oxo-ethylester
(284)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-[4-[1'-(2-hydroxy-ethyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(285)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-{4-[4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-2-oxo-ethylester
(286)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-4-methyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(287)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-(4-hydroxy-4-hydroxymethyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-2-oxo-ethylester
(288)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-(4-hydroxymethyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-2-oxo-ethylester
(289)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethylester
(290)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-[4-(4-methansulfonylpiperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl-ester

	Struktur	Name
(291)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-[4-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl-ester
(292)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(1'-sulfamoyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-ethylester
(293)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(4-sulfamoyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl-ester
(294)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(1-sulfamoyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl-ester
(295)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl-ester
(296)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(297)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-[4-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(298)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-carboxymethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(299)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-[4-(1-ethoxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(300)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(1-carboxymethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(301)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-[1'-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-4,4'-bipiperidinyl-1-yl]-2-oxo-ethyl-ester
(302)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[1'-(2-carboxy-ethyl)-4,4'-bipiperidinyl-1-yl]-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(303)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-[4-[1-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(304)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-[1-(2-carboxy-ethyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl]-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(305)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-[4-[4-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(306)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-[4-(2-carboxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl]-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(307)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-[1'-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-4,4'-bipiperidinyl-1-yl]-2-oxo-ethylester
(308)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[1'-(3-carboxy-propionyl)-4,4'-bipiperidinyl-1-yl]-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethyl-ester
(309)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-[4-[4-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(310)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-[4-(3-carboxy-propionyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl]-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(311)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-[4-[1-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester

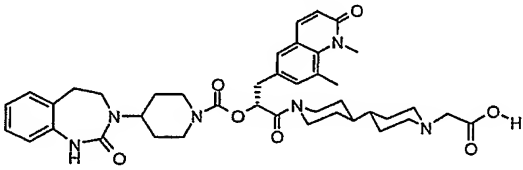
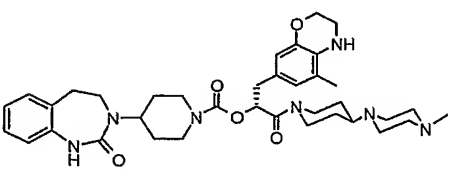
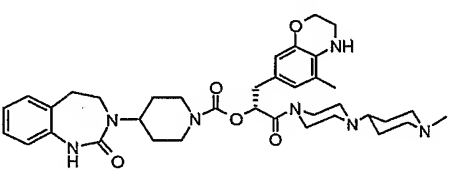
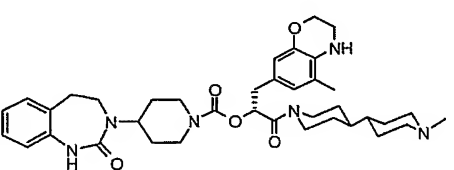
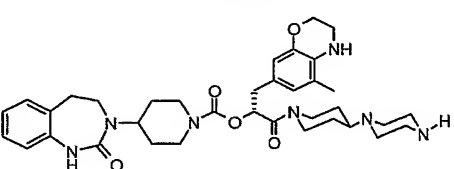
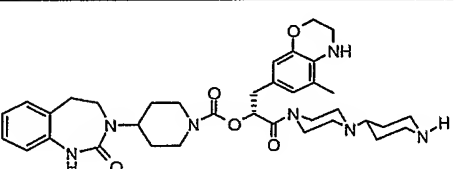
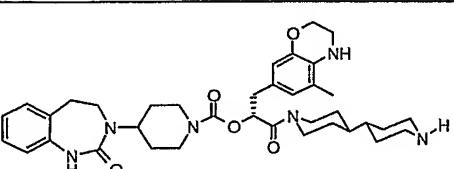
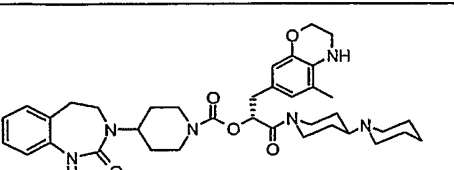
	Struktur	Name
(312)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-{4-[1-(3-carboxy-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(313)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-(1'-hydroxycarbamoylmethyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethylester
(314)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-{1'-[(hydroxy-methyl-carbamoyl)-methyl]-4,4'-bipiperidiny-1-yl}-2-oxo-ethylester
(315)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-[1'-(methoxycarbamoyl-methyl)-4,4'-bipiperidiny-1-yl]-2-oxo-ethylester
(316)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(8-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(317)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(8-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(318)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(8-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(319)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(8-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester
(320)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(8-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester
(321)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-4,4'-bipiperidiny-1-yl-1-(8-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(322)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-1-(8-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(323)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(8-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester
(324)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(8-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydro-pyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester
(325)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(4-cyclohexyl-piperazin-1-yl)-1-(8-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(326)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(4-hydroxy-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(8-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(327)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-methoxy-1,4'-bipiperidinyll-1'-yl)-1-(8-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(328)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-hydroxy-4-methyl-1,4'-bipiperidinyll-1'-yl)-1-(8-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(329)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4,4-dimethyl-1,4'-bipiperidinyll-1'-yl)-1-(8-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(330)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-4-methyl-1,4'-bipiperidinyll-1'-yl)-1-(8-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(331)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-hydroxy-4-hydroxymethyl-1,4'-bipiperidinyll-1'-yl)-1-(8-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(332)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidinyll-1'-yl)-1-(8-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(333)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidinyll-1'-yl)-1-(8-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(334)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1,8-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

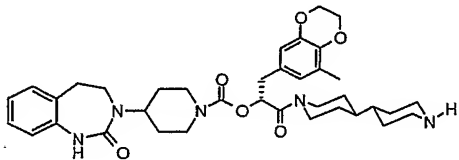
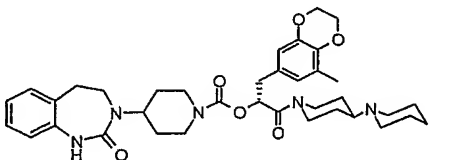
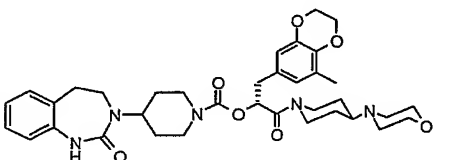
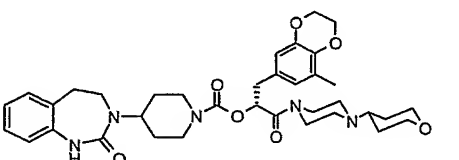
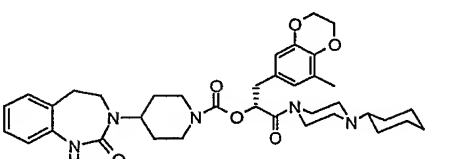
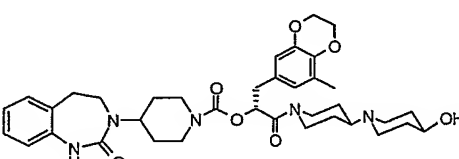
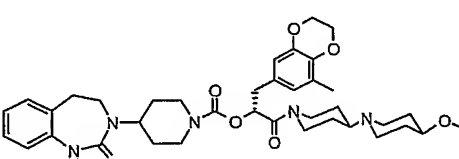
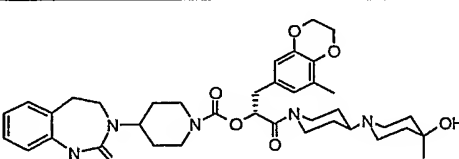
	Struktur	Name
(335)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1,8-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(336)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1,8-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethylester
(337)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1,8-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester
(338)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1,8-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester
(339)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-4,4'-bipiperidiny-1-yl-1-(1,8-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(340)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-1-(1,8-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(341)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1,8-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester
(342)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1,8-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydro-pyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester

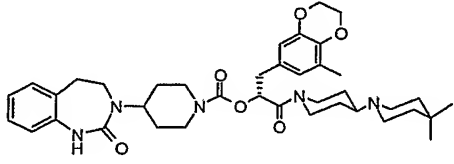
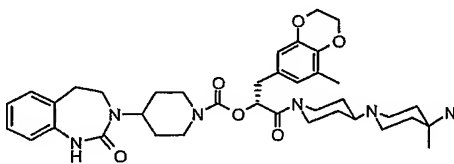
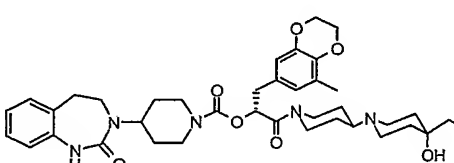
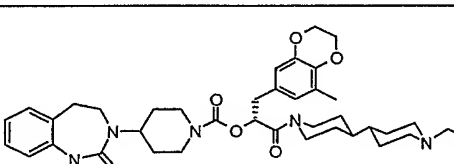
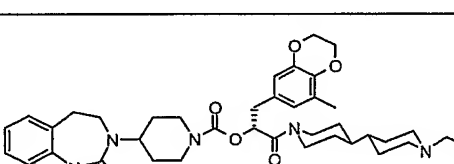
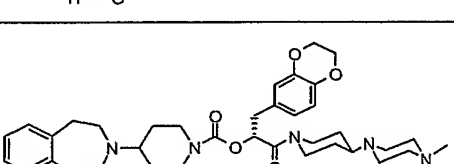
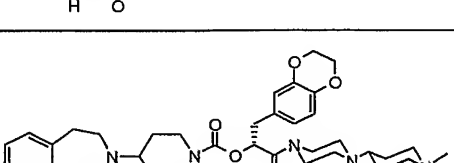
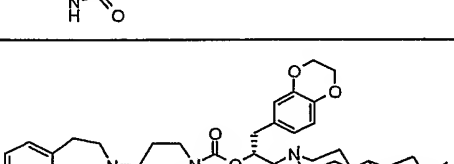
	Struktur	Name
(343)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-cyclohexyl-piperazin-1-yl)-1-(1,8-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(344)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1,8-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-(4-hydroxy-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-2-oxo-ethylester
(345)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1,8-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-(4-methoxy-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-2-oxo-ethylester
(346)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1,8-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-(4-hydroxy-4-methyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-2-oxo-ethylester
(347)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4,4-dimethyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(1,8-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(348)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-4-methyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(1,8-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(349)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1,8-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-(4-hydroxy-4-hydroxymethyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-2-oxo-ethylester
(350)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1,8-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidiny-1'-yl)-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(351)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(1,8-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(352)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(5-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(353)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(5-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(354)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(5-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(355)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(5-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl)-ethylester
(356)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(5-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl)-ethylester
(357)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-4,4'-bipiperidiny-1-yl-1-(5-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(358)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-1-(5-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(359)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(5-methyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester
(360)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(5-methyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester
(361)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(4-cyclohexyl-piperazin-1-yl)-1-(5-methyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(362)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(4-hydroxy-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(5-methyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(363)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(4-methoxy-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(5-methyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(364)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(4-hydroxy-4-methyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(5-methyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(365)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(4,4-dimethyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(5-methyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(366)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(4-amino-4-methyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(5-methyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(367)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-hydroxy-4-hydroxymethyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-1-(5-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-oxo-ethyl-ester
(368)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-1-(4-ethylamino-3-methoxy-5-methyl-benzyl)-2-oxo-ethylester
(369)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-1-(5-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(370)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(371)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(372)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(373)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl-ethylester
(374)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl-ethylester

	Struktur	Name
(375)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(376)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(4,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(377)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester
(378)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydro-pyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester
(379)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(4-cyclohexyl-piperazin-1-yl)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(380)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(4-hydroxy-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(381)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(4-methoxy-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(382)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(4-hydroxy-4-methyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(383)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(4,4-dimethyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(384)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(4-amino-4-methyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(385)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(4-hydroxy-4-hydroxymethyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(386)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(387)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(388)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(389)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(390)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(391)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester
(392)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester
(393)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-4,4'-bipiperidiny-1-yl-1-(2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(394)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-1-(2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(395)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester
(396)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydro-pyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester
(397)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-cyclohexyl-piperazin-1-yl)-1-(2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(398)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-(4-hydroxy-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(399)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-(4-methoxy-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-2-oxo-ethylester
(400)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-(4-hydroxy-4-methyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-2-oxo-ethylester
(401)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-(4,4-dimethyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-2-oxo-ethylester
(402)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(4-amino-4-methyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(403)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-(4-hydroxy-4-hydroxymethyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-2-oxo-ethylester
(404)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidiny-1'-yl)-2-oxo-ethylester
(405)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(406)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(407)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(408)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(409)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester
(410)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester
(411)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-4,4'-bipiperidiny-1-yl-1-(7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(412)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-1-(7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(413)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester
(414)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydro-pyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester

	Struktur	Name
(415)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(4-cyclohexyl-piperazin-1-yl)-1-(7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(416)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(4-hydroxy-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-1-(7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(417)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(4-methoxy-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-1-(7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(418)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(4-hydroxy-4-methyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-1-(7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(419)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(4,4-dimethyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-1-(7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(420)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(4-amino-4-methyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-1-(7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(421)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(4-hydroxy-4-hydroxymethyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-1-(7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl-ester
(422)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-1-(7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl-ester

	Struktur	Name
(423)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(424)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(1,3,7-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-ethyl-ester
(425)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(1,3,7-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-ethyl-ester
(426)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-1-(1,3,7-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-ethylester
(427)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(1,3,7-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-ethylester
(428)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-1-(1,3,7-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-ethylester
(429)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-4,4'-bipiperidiny-1-yl-2-oxo-1-(1,3,7-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-ethylester
(430)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-2-oxo-1-(1,3,7-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-ethylester

	Struktur	Name
(431)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-1-(1,3,7-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-ethylester
(432)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-oxo-2-[4-(tetrahydro-pyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-1-(1,3,7-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-ethylester
(433)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(4-cyclohexyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-1-(1,3,7-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-ethylester
(434)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(4-hydroxy-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-2-oxo-1-(1,3,7-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-ethylester
(435)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(4-methoxy-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-2-oxo-1-(1,3,7-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-ethylester
(436)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(4-hydroxy-4-methyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-2-oxo-1-(1,3,7-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-ethylester
(437)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(4,4-dimethyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-2-oxo-1-(1,3,7-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-ethylester
(438)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(4-amino-4-methyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-2-oxo-1-(1,3,7-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-ethylester

	Struktur	Name
(439)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-hydroxy-4-hydroxymethyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-1-(1,3,7-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-ethylester
(440)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-1-(1,3,7-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-ethylester
(441)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-1-(1,3,7-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-ethylester
(442)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1,7-dimethyl-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(443)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1,7-dimethyl-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(444)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1,7-dimethyl-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethylester
(445)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1,7-dimethyl-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester

	Struktur	Name
(446)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(1,7-dimethyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester
(447)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-4,4'-bipiperidiny-1-yl-1-(1,7-dimethyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(448)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-1-(1,7-dimethyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(449)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(1,7-dimethyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester
(450)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(1,7-dimethyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydro-pyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester
(451)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(4-cyclohexyl-piperazin-1-yl)-1-(1,7-dimethyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(452)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(1,7-dimethyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-(4-hydroxy-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-2-oxo-ethylester
(453)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(1,7-dimethyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-(4-methoxy-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(454)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1,7-dimethyl-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-(4-hydroxy-4-methyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethylester
(455)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1,7-dimethyl-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-(4,4-dimethyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethylester
(456)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-4-methyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-1-(1,7-dimethyl-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(457)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1,7-dimethyl-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-(4-hydroxy-4-hydroxymethyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethylester
(458)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1,7-dimethyl-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethylester
(459)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-1-(1,7-dimethyl-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(460)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(461)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(462)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(7-methyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester
(463)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(7-methyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester
(464)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(7-methyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester
(465)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-1-(7-methyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(466)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(7-methyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(467)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(7-methyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester
(468)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(7-methyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydro-pyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester
(469)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(4-cyclohexyl-piperazin-1-yl)-1-(7-methyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(470)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-hydroxy-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(7-methyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(471)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-methoxy-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(7-methyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(472)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-hydroxy-4-methyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(7-methyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(473)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4,4-dimethyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(7-methyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(474)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-4-methyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(7-methyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(475)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-hydroxy-4-hydroxymethyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(7-methyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(476)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(7-methyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(477)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(7-methyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(478)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(2,7-dimethyl-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(479)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(2-cyclopropyl-7-methyl-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(480)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(7-methyl-2-trifluormethyl-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(481)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(2-methoxy-7-methyl-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(482)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-{2-[(Z)-cyanimino]-7-methyl-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-ylmethyl}-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(483)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethylester
(484)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(1-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(485)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(486)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(1,7-dimethyl-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethylester
(487)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(7-chlor-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethylester
(488)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(7-chlor-1-methyl-1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethylester
(489)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(7-methyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(490)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(1,7-dimethyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethylester
(491)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(7-methyl-1 <i>H</i> -benzotriazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(492)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(1,7-dimethyl-1 <i>H</i> -benzotriazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethylester
(493)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(494)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethylester
(495)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(5-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(496)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4,5-dimethyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethylester
(497)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(8-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(498)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1,8-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethylester
(499)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(500)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(501)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-1-(1,3,7-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-ethylester

	Struktur	Name
(502)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-1-(8-methyl-chinoxalin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(503)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-1-chinoxalin-6-ylmethyl-ethylester
(504)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1H-indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester
(505)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(1'-sulfamoyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-ethylester
(506)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(1'-sulfamoyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-ethylester
(507)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1,7-dimethyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(1'-sulfamoyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-ethylester
(508)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(1'-sulfamoyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-ethylester
(509)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chlor-1-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(1'-sulfamoyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-ethylester

	Struktur	Name
(510)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(7-methyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(1'-sulfamoyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-ethylester
(511)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(1,7-dimethyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(1'-sulfamoyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-ethylester
(512)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(7-methyl-1 <i>H</i> -benztriazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(1'-sulfamoyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-ethylester
(513)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(1,7-dimethyl-1 <i>H</i> -benztriazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(1'-sulfamoyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-ethylester
(514)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(1'-sulfamoyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-ethylester
(515)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(1'-sulfamoyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-ethylester
(516)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(5-methyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-oxo-2-(1'-sulfamoyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-ethylester
(517)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(4,5-dimethyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-oxo-2-(1'-sulfamoyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-ethylester

	Struktur	Name
(518)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(8-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(1'-sulfamoyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-ethylester
(519)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(1,8-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(1'-sulfamoyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-ethylester
(520)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(1'-sulfamoyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-ethylester
(521)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(1'-sulfamoyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-ethylester
(522)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-oxo-2-(1'-sulfamoyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-1-(1,3,7-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ylmethyl)-ethylester
(523)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(8-methyl-chinoxalin-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(1'-sulfamoyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-ethylester
(524)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-oxo-1-chinoxalin-6-ylmethyl-2-(1'-sulfamoyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-ethylester
(525)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(1 <i>H</i> -indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(526)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-methansulfonyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(1-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(527)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-methansulfonyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(528)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1,7-dimethyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methansulfonyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(529)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chloro-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methansulfonyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(530)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-chloro-1-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methansulfonyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(531)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-methansulfonyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(7-methyl-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(532)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1,7-dimethyl-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methansulfonyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(533)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-methansulfonyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(7-methyl-1H-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(534)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1,7-dimethyl-1H-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methansulfonyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(535)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-methansulfonyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(536)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-[4-(4-methansulfonyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(537)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-methansulfonyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(5-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(538)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4,5-dimethyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-[4-(4-methansulfonyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(539)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-methansulfonyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(8-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(540)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(1,8-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)-2-[4-(4-methansulfonyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(541)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-methansulfonyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(542)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-methansulfonyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(543)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-methansulfonyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(1,3,7-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-ethylester
(544)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-methansulfonyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(8-methyl-chinoxalin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(545)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-methansulfonyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-chinoxalin-6-ylmethyl-ethylester
(546)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4,5-dimethyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(547)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4,5-dimethyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(548)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4,5-dimethyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester
(549)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4,5-dimethyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl-ethylester

	Struktur	Name
(550)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(4,5-dimethyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl)-ethylester
(551)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-4,4'-bipiperidiny-1-yl-1-(4,5-dimethyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-oxo-ethyl ester
(552)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-1-(4,5-dimethyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-oxo-ethyl ester
(553)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(4,5-dimethyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-(4-morpholin-4-yl)-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(554)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(4,5-dimethyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydropyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl ester
(555)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(4-cyclohexyl-piperazin-1-yl)-1-(4,5-dimethyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-oxo-ethyl ester
(556)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(4,5-dimethyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-(4-hydroxy-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester
(557)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(4,5-dimethyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-(4-methoxy-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester

	Struktur	Name
(558)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(4,5-dimethyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-(4-hydroxy-4-methyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-2-oxo-ethylester
(559)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(4,4-dimethyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(4,5-dimethyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(560)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(4-amino-4-methyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(4,5-dimethyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(561)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(4,5-dimethyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-(4-hydroxy-4-hydroxymethyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-2-oxo-ethylester
(562)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(4,5-dimethyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethylester
(563)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(4,5-dimethyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-7-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(564)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(8-methyl-chinoxalin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(565)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-1-(8-methyl-chinoxalin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester

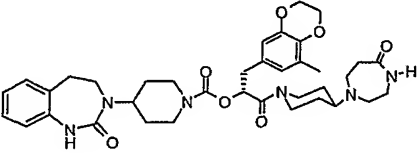
	Struktur	Name
(566)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(8-methyl-chinoxalin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(567)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(8-methyl-chinoxalin-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester
(568)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(8-methyl-chinoxalin-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester
(569)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-4,4'-bipiperidiny-1-yl-1-(8-methyl-chinoxalin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(570)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-1-(8-methyl-chinoxalin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(571)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(8-methyl-chinoxalin-6-ylmethyl)-2-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester
(572)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(8-methyl-chinoxalin-6-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydro-pyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester
(573)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-cyclohexyl-piperazin-1-yl)-1-(8-methyl-chinoxalin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(574)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-hydroxy-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(8-methyl-chinoxalin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(575)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-methoxy-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(8-methyl-chinoxalin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(576)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-hydroxy-4-methyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(8-methyl-chinoxalin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(577)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4,4-dimethyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(8-methyl-chinoxalin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(578)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-4-methyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(8-methyl-chinoxalin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(579)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-hydroxy-4-hydroxymethyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(8-methyl-chinoxalin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(580)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(8-methyl-chinoxalin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(581)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(8-methyl-chinoxalin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(582)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(8-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl-methyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(583)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(8-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl-methyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(584)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(8-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(585)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(8-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl-methyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester
(586)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(8-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl-methyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester
(587)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-4,4'-bipiperidiny-1-yl-1-(8-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(588)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-1-(8-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(589)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(8-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl-methyl)-2-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(590)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(8-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-6-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydro-pyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester
(591)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-cyclohexyl-piperazin-1-yl)-1-(8-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(592)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-hydroxy-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(8-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(593)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-methoxy-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(8-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(594)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-methoxy-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(8-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(595)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-hydroxy-4-methyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(8-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(596)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4,4-dimethyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(8-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(597)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-4-methyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(8-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(598)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-hydroxy-4-hydroxymethyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(8-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(599)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(8-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(600)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(8-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(601)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-[4-(8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(602)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(603)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(604)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(5-methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-piperidin-1-yl]-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester
(605)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester

	Struktur	Name
(606)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(<i>R</i>)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(5-oxo-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethylester

deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Salze, wobei den Verbindungen

- (1) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
 5 (*R*)-1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- (2) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
 10 (*R*)-1-(4-amino-3-methyl-5-nitro-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- (3) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
 15 (*R*)-1-(3,4-diamino-5-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- (4) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
 (*R*)-1-(7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-
 piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- 20 (5) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
 (*R*)-2-4,4'-bipiperidiny-1-yl-1-(7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-
 ethylester,
- 25 (6) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
 (*R*)-1-(7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester,

- (7) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(2,7-dimethyl-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-
1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- 5 (8) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-
piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- 10 (9) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(2-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-
piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- 15 (10) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(7-methyl-2-trifluormethyl-
1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,
- 20 (11) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(2-methoxy-7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-
piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- (12) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(8-methyl-chinoxalin-6-yl-
methyl)-2-oxo-ethylester,
- 25 (13) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-{2-[(*Z*)-cyanimino]-7-methyl-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl}-2-
[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- 30 (14) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(7-methyl-1*H*-benztriazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-
piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- (15) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-

(*R*)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,

- 5 (16) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-
piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- 10 (17) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-
piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- 15 (18) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-(4-amino-4-methyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-
benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,
- (19) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(1'-sulfa-
moyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-ethylester,
- 20 (20) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-
benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,
- 25 (21) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-
piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- 30 (22) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-
piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- (23) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-(1'-methyl-

4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethylester,

(24) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-(4-hydroxy-
1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-2-oxo-ethylester,

(25) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(1'-sul-
famoyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-ethylester,

(26) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-(1'-methan-
sulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethylester,

(27) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-[4-(8-methyl-
8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

(28) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-pi-
perazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester,

(29) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-4,4'-bipiperidiny-1-yl-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-
6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,

(30) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-pi-
peridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester,

(31) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-(4-amino-4-methyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-
dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,

- (32) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-(1'-ethoxy-
carbonylmethyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethylester,
- 5
- (33) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-di-
hydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,
- 10
- (34) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-
6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,
- 15
- (35) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-[4-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-
2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,
- 20
- (36) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-(4-cyclohexyl-piperazin-1-yl)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benz-
oxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,
- 25
- (37) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-
(tetrahydro-pyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester,
- 30
- (38) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-(4-hydroxy-
4-hydroxymethyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-2-oxo-ethylester,
- (39) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-
piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

- (40) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-pipera-
zin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- 5 (41) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-
6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,
- 10 (42) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-(4-hydroxy-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdi-
oxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,
- 15 (43) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-(4-morpholin-4-yl-
piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester,
- 20 (44) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(5-oxo-
perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethylester,
- 25 (45) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-
1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,
- 30 (46) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperi-
din-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- (47) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-yl-
methyl)-2-oxo-ethylester,
- (48) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-

(*R*)-2-[4-(8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,

- 5 (49) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-[4-(5-methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-piperidin-1-yl]-1-(8-methyl-
2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,
- 10 (50) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-[4-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-1-(8-methyl-2,3-dihydro-
1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,
- 15 (51) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-
1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester,
- (52) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-
4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester,
- 20 (53) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-
benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,
- (54) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
25 (*R*)-2-(4-amino-4-methyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-
benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,
- (55) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-
30 benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,
- (56) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-[4-(4-methansulfonyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(8-methyl-2,3-di-

hydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,

(57) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(8-methyl-imidazo[1,5-*a*]pyridin-6-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

(58) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(8-methyl-imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,

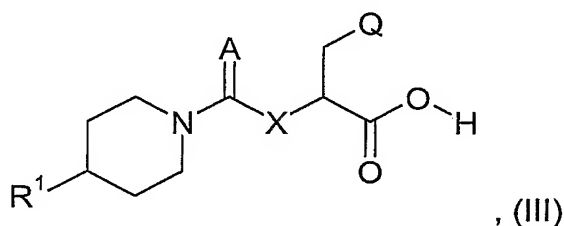
(59) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(8-methyl-imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

deren Enantiomeren, deren Diastereomeren und deren Salzen eine herausragende Bedeutung zukommt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden nach prinzipiell bekannten Methoden hergestellt. Die folgenden Verfahren haben sich zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) besonders bewährt:

(a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der alle Reste wie eingangs erwähnt definiert sind:

Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der alle Reste wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen Formel HNR^2R^3 , in der R^2 und R^3 wie eingangs definiert sind. Vor

Durchführung der Reaktion können in einer Verbindung der Formel (III) und/oder in den Resten R^2 und R^3 desamins der Formel HNR^2R^3 gegebenenfalls vorhandene Carbonsäurefunktionen, primäre oder sekundäre Aminofunktionen oder Hydroxyfunktionen durch übliche Schutzreste geschützt und gegebenenfalls
5 verwendete Schutzreste nach Durchführung der Reaktion nach dem Fachmann geläufigen Methoden wieder abgespalten werden.

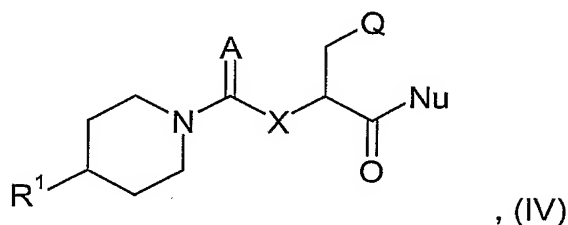
Die Kupplung wird bevorzugt unter Verwendung von aus der Peptidchemie bekannten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2) durchgeführt, wobei zum Beispiel Carbodiimide, wie z. B.
10 Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC) oder Ethyl-(3-dimethylamino-propyl)-carbodiimid, O-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexa-fluorphosphat (HBTU) oder -tetrafluorborat (TBTU) oder 1*H*-Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorphosphat (BOP) eingesetzt werden. Durch Zugabe von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT) oder von
15 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin (HOObt) kann die Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert werden. Die Kupplungen werden normalerweise mit äquimolaren Anteilen der Kupplungskomponenten sowie des Kupplungsreagens in Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMA), *N*-Methylpyrrolidon (NMP) oder Gemischen aus
20 diesen und bei Temperaturen zwischen -30 und +30°C, bevorzugt -20 und +25°C, durchgeführt. Sofern erforderlich wird als zusätzliche Hilfsbase *N*-Ethyl-diisopropylamin (Hünig-Base) bevorzugt.

Als weiteres Kupplungsverfahren zur Synthese von Verbindungen der allgemeinen
25 Formel (I) wird das sogenannte "Anhydridverfahren" (siehe auch: M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", Springer-Verlag 1988, S. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984, S. 21-27) eingesetzt. Bevorzugt wird das "gemischte Anhydridverfahren" in der Variante nach Vaughan (J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem.Soc. 73, 3547 (1951)), bei der unter Verwendung von Chlorkohlensäureisobutylester in Gegenwart von Basen, wie 4-Methylmorpholin oder
30 4-Ethylmorpholin, das gemischte Anhydrid aus der zu kuppelnden Carbonsäure der allgemeinen Formel (III) und dem Kohlensäure-monoisobutylester erhalten wird. Die Herstellung dieses gemischten Anhydrids und die Kupplung mit den Aminen der

allgemeinen Formel HNR^2R^3 erfolgt im Eintopfverfahren, unter Verwendung der vorstehend genannten Lösungsmittel und bei Temperaturen zwischen -20°C und $+25^\circ\text{C}$, bevorzugt zwischen 0°C und $+25^\circ\text{C}$.

- 5 (b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der alle Reste wie eingangs erwähnt definiert sind:

Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel



mit einem Amin der allgemeinen Formel HNR^2R^3 ,

- 15 in denen alle Reste wie eingangs erwähnt definiert sind und Nu eine Austrittsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom, wie das Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Nitrogruppen mono-, di- oder trisubstituierte Phenylsulfonyloxy- oder Naphthylsulfonyloxygruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine 1H-Imidazol-1-yl-,
 20 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen im Kohlenstoffgerüst substituierte 1H-Pyrazol-1-yl-, eine 1H-1,2,4-Triazol-1-yl-, 1H-1,2,3-Triazol-1-yl-, 1H-1,2,3,4-Tetrazol-1-yl-, eine Vinyl-, Propargyl-, p-Nitrophenyl-, 2,4-Dinitrophenyl-, Trichlorphenyl-, Pentachlorphenyl-, Pentafluorphenyl-, Pyran-yl- oder Pyridin-yl-, eine
 25 Dimethylaminyloxy-, 2(1H)-Oxopyridin-1-yl-oxy-, 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yloxy-, Phthalimidyl-oxy-, 1H-Benzo-triazol-1-yloxy- oder Azidgruppe bedeutet. Vor Durchführung der Reaktion können in einer Verbindung der Formel (IV) und/oder in den Resten R^2 und R^3 desamins der Formel HNR^2R^3 gegebenenfalls vorhandene Carbonsäurefunktionen, primäre oder sekundäre Aminofunktionen oder
 30 Hydroxyfunktionen durch übliche Schutzreste geschützt und gegebenenfalls

verwendete Schutzreste nach Durchführung der Reaktion nach dem Fachmann geläufigen Methoden wieder abgespalten werden.

Die Umsetzung wird unter Schotten-Baumann- oder Einhorn-Bedingungen durchgeführt, das heißt, die Komponenten werden in Gegenwart von wenigstens einem Äquivalent einer Hilfsbase bei Temperaturen zwischen -50°C und +120°C, bevorzugt -10°C und +30°C, und gegebenenfalls in Gegenwart von Lösungsmitteln zur Reaktion gebracht. Als Hilfsbasen kommen bevorzugt Alkali- und Erdalkalihydroxide, beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, Alkalicarbonate, z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Alkaliacetate, z.B. Natrium- oder Kaliumacetat, sowie tertiäre Amine, beispielsweise Pyridin, 2,4,6-Trimethylpyridin, Chinolin, Triethylamin, *N*-Ethyl-diisopropylamin, *N*-Ethyl-dicyclohexylamin, 1,4-Di-azabicyclo[2,2,2]octan oder 1,8-Diaza-bicyclo[5,4,0]undec-7-en, als Lösungsmittel beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, *N*-Methylpyrrolidon oder Gemische davon in Betracht; werden als Hilfsbasen Alkali- oder Erdalkalihydroxide, Alkalicarbonate oder -acetate verwendet, kann dem Reaktionsgemisch auch Wasser als Cosolvens zugesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) enthalten ein oder mehrere Chiralitätszentren. Sind beispielsweise zwei Chiralitätszentren vorhanden, dann können die Verbindungen in Form zweier diastereomerer Antipodenpaare auftreten. Die Erfindung umfaßt die einzelnen Isomeren ebenso wie ihre Gemische.

Die Trennung der jeweiligen Diastereomeren gelingt auf Grund ihrer unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften, z.B. durch fraktionierte Kristallisation aus geeigneten Lösemitteln, durch Hochdruckflüssigkeits- oder Säulenchromatographie unter Verwendung chiraler oder bevorzugt achiraler stationärer Phasen.

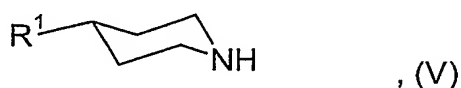
Die Trennung von unter die allgemeine Formel (I) fallenden Racematen gelingt beispielsweise durch HPLC an geeigneten chiralen stationären Phasen (z. B. Chiral

AGP, Chiralpak AD). Racemate, die eine basische oder saure Funktion enthalten, lassen sich auch über die diastereomeren, optisch aktiven Salze trennen, die bei Umsetzung mit einer optisch aktiven Säure, beispielsweise (+)- oder (-)-Weinsäure, (+)- oder (-)-Diacetylweinsäure, (+)- oder (-)-Monomethyltartrat oder (+)- oder (-)-
5 Camphersulfonsäure, bzw. einer optisch aktiven Base, beispielsweise mit (*R*)-(+)-1-Phenylethylamin, (*S*)-(-)-1-Phenylethylamin oder (*S*)-Brucin, entstehen.

Nach einem üblichen Verfahren zur Isomerentrennung wird das Racemat einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit einer der vorstehend angegebenen
10 optisch aktiven Säuren bzw. Basen in äquimolarer Menge in einem Lösemittel umgesetzt und die erhaltenen kristallinen, diastereomeren, optisch aktiven Salze unter Ausnutzung ihrer verschiedenen Löslichkeit getrennt. Diese Umsetzung kann in jeder Art von Lösemitteln durchgeführt werden, solange sie einen ausreichenden Unterschied hinsichtlich der Löslichkeit der Salze aufweisen. Vorzugsweise werden
15 Methanol, Ethanol oder deren Gemische, beispielsweise im Volumenverhältnis 50:50, verwendet. Sodann wird jedes der optisch aktiven Salze in Wasser gelöst, mit einer Base, wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder mit einer geeigneten Säure, beispielsweise mit verdünnter Salzsäure oder wässriger Methansulfonsäure, vorsichtig neutralisiert und dadurch die entsprechende freie Verbindung in der (+)-
20 oder (-)-Form erhalten.

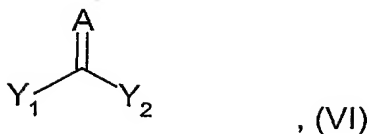
Jeweils nur das (*R*)- oder (*S*)-Enantiomer bzw. ein Gemisch zweier optisch aktiver, unter die allgemeine Formel (I) fallender, diastereomerer Verbindungen wird auch dadurch erhalten, dass man die oben beschriebenen Synthesen mit jeweils einer
25 geeigneten (*R*)- bzw. (*S*)-konfigurierten Reaktionskomponente durchführt.

Die als Ausgangsverbindungen benötigten Hydroxycarbonsäuren der allgemeinen Formel (III) sind durch Umsetzung von Piperidinen der allgemeinen Formel



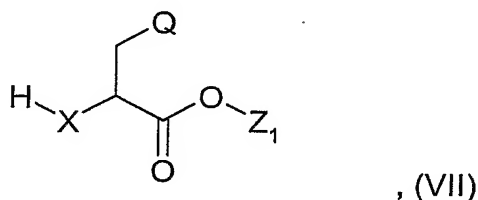
in der R^1 wie eingangs erwähnt definiert ist, mit Kohlensäurederivaten der

allgemeinen Formel



in der Y_1 und Y_2 nucleofuge Gruppen bedeuten, die gleich oder verschieden sein können, bevorzugt das Chloratom, die *p*-Nitrophenoxy- oder Trichlormethoxy-Gruppe, falls A das Sauerstoffatom darstellt, oder das Chloratom, falls A das Schwefelatom bedeutet,

und mit Verbindungen der allgemeinen Formel



in der X und Q wie eingangs erwähnt definiert sind und Z_1 eine Schutzgruppe für eine Carboxygruppe darstellt, beispielsweise eine C_{1-6} -Alkyl- oder Benzylgruppe, wobei die Alkylgruppen linear oder verzweigt sein können und die Benzylgruppe durch ein oder zwei Methoxygruppen substituiert sein kann. Bevorzugt ist für Z_1 die Methyl-, Ethyl-, *tert*-Butyl oder Benzylgruppe. Vor Durchführung der Reaktion können im Rest R^1 einer Verbindung der Formel (V) und/oder in einer Verbindung der Formel (VII) gegebenenfalls vorhandene Carbonsäurefunktionen, primäre oder sekundäre Aminofunktionen oder Hydroxyfunktionen durch übliche Schutzreste geschützt und gegebenenfalls verwendete Schutzreste nach Durchführung der Reaktion nach dem Fachmann geläufigen Methoden wieder abgespalten werden.

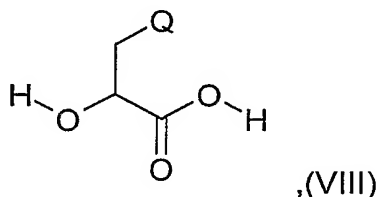
In einer ersten Stufe werden die Verbindungen der allgemeinen Formel (V) in einem Lösungsmittel, beispielsweise in Dichlormethan, THF, Pyridin oder deren Mischungen, bei einer Temperatur zwischen -20 bis 50°C in Gegenwart einer Base, beispielsweise Triethylamin, Pyridin oder Ethyldiisopropylamin, mit den Kohlensäurederivaten der allgemeinen Formel (VI) zur Reaktion gebracht. Die dabei

entstehende Zwischenstufe kann aufgereinigt oder ohne Reinigung weiter umgesetzt werden.

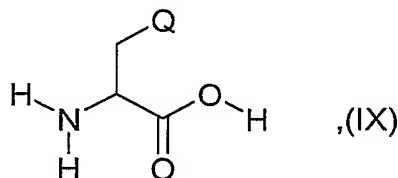
Die Umsetzung dieser Zwischenstufen mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) erfolgt ebenfalls in einem der oben genannten Lösungsmittel, und bei den oben genannten Temperaturen, in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin oder Pyridin, mit oder ohne Zusatz eines Aktivierungsreagenz, wie z.B. 4-Dimethylaminopyridin. Zur Aktivierung können die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) auch mittels eines Metallhydrides, wie z.B. NaH oder KH, deprotoniert werden, wobei in diesem Fall auf die Gegenwart der Base oder des Aktivierungsreagenzes verzichtet werden kann.

Die Ausgangsverbindungen der Formel (V) und (VI) sind entweder käuflich, literaturbekannt oder können nach literaturbekannten Methoden hergestellt werden.

Falls die Gruppe X in Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) das Sauerstoffatom darstellt, können die für die Synthese benötigten Hydroxycarbonsäuren der allgemeinen Formel



aus Verbindungen der allgemeinen Formel



gewonnen werden, wobei Q in beiden Formeln wie eingangs erwähnt definiert ist.

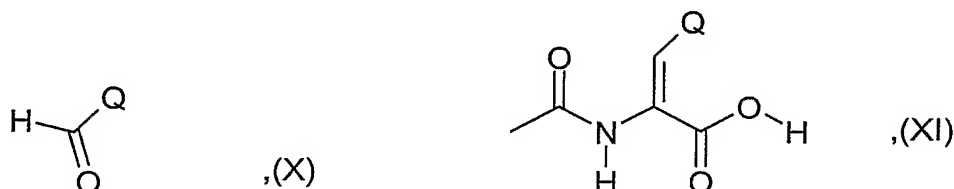
Durch Diazotierung von Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) mit einem geeignetem Diazotierungsreagenz, bevorzugt Natriumnitrit in sauren Milieu, können

die Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) erhalten werden. Bei Einsatz enantiomerenreiner Verbindungen werden die entsprechenden enantiomerenreinen Hydroxycarbonsäureverbindungen erhalten, wobei die Reaktion unter Retention der Konfiguration abläuft.

5

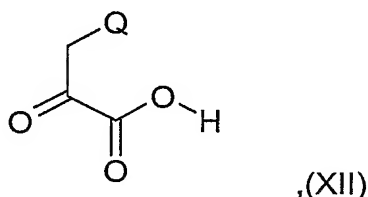
Ein alternativer Zugang zu Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII), sofern Q nicht über ein Stickstoffatom gebunden ist, besteht in der Umsetzung von Aldehyden der allgemeinen Formel (X) mit N-Acetylglycin in Acetanhydrid als Lösungsmittel in Gegenwart von Alkaliacetat, bevorzugt Natrium- oder Kaliumacetat bei geeigneter

10 Temperatur, bevorzugt bei 80-130°C.



Die primär entstehenden Azlactone werden ohne Isolierung zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (XI) hydrolysiert. Durch weitere Umsetzung in Gegenwart

15 von wässrigen Mineralsäuren, wie Schwefel, Phosphor- oder Chlorwasserstoffsäure, bevorzugt jedoch von Chlorwasserstoffsäure, werden Verbindungen der allgemeinen Formel (XII) erhalten. Diese werden dann mit geeigneten Reduktionsmitteln in die Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) überführt.

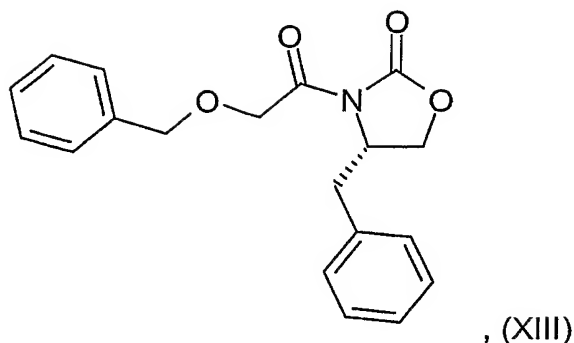


20 Als Reduktionsmittel können Alkaliborhydride, wie Natrium- oder Kaliumborhydrid verwendet werden. Weitere Reduktionsmittel stellen Chlordialkylborane, wie Chlordicyclohexylboran, dar. Werden chirale Chlordialkylborane, wie z.B. B-Chloridiisopinocampheylboran benutzt, können die Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) in enantiomerenreiner Form isoliert werden.

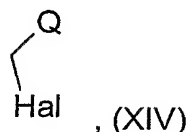
25

Sofern Q nicht über ein Stickstoffatom gebunden ist, besteht ein weiterer Zugang zu Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) in der Alkylierung von Verbindungen der

Formel



5 mit Verbindungen der allgemeinen Formel



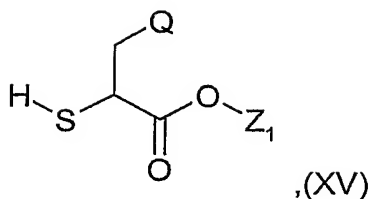
10 in der Hal ein Chlor-, Brom- oder Jodatombedeutet, und Q wie eingangs erwähnt definiert sind, in Analogie zu literaturbekannten Methoden (Michael T. Crimmins, Kyle A. Emmitte und Jason D. Katz, Org. Lett. 2, 2165-2167 [2000]). Die entstehenden diastereomeren Produkte können dann mit Hilfe physikochemischer Methoden, bevorzugt mit Hilfe chromatographischer Methoden oder Umkristallisation, getrennt werden. Die hydrolytische Abspaltung des chiralen Auxiliars und Abspaltung der

5 Benzylschutzgruppe eröffnet ebenfalls einen Zugang zu enantiomerenreinen Hydroxycarbonsäureverbindungen der allgemeinen Formel (VII). Die weitere Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) zu Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) erfolgt im alkoholischen Milieu, bevorzugt in Methanol oder Ethanol, in Gegenwart einer geeigneten Säure, wie Chlorwasserstoffsäure. Die

20 Reaktion kann alternativ durch Umsetzung in alkoholischen Lösungsmitteln, bevorzugt Methanol, mit Thionylchlorid erfolgen.

Falls die Gruppe X in Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) das Schwefelatom darstellt, können die für die Synthese benötigten Thiocarbonsäuren der allgemeinen

25 Formel



in der Q wie eingangs erwähnt definiert ist und Z₁ eine wie unter Verfahren (a) beschriebene Schutzgruppe für eine Carboxygruppe darstellt, aus Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) gewonnen werden, in der X das Sauerstoffatom darstellt.

Durch eine Mitsunobu-Reaktion der Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) mit C₁₋₆-Alkylthiocarbonsäuren, wobei die Alkylkette linear oder verzweigt sein kann diese bevorzugt jedoch die Methylgruppe darstellt, werden die entsprechenden Alkylthiocarbonsäureester dieser Verbindungen erhalten. Diese können nach bekannten Methoden zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (XV) hydrolysiert werden (Bert Strijtveen und Richard M. Kellogg, J.Org. Chem. 51, 3664-3671 [1986]).

Alle Verbindungen der allgemeinen Formel (I), die primäre oder sekundäre Amino-, Hydroxy- oder Hydroxycarbonylfunktionen enthalten, werden bevorzugt aus mit Schutzgruppen versehenen Vorstufen gewonnen. Als Schutzgruppen für Aminofunktionen kommen beispielsweise eine Benzyloxycarbonyl-, 2-Nitro-benzyloxycarbonyl-, 4-Nitro-benzyloxycarbonyl-, 4-Methoxy-benzyloxycarbonyl-, 2-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 3-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 4-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 4-Biphenyl- α,α -dimethyl-benzyloxycarbonyl- oder 3,5-Dimethoxy- α,α -dimethyl-benzyloxycarbonylgruppe, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, beispielsweise die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, *n*-Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, *n*-Butoxycarbonyl-, 1-Methylpropoxycarbonyl-, 2-Methylpropoxy-carbonyl- oder *tert*-Butyloxycarbonylgruppe, die Allyloxycarbonyl-, 2,2,2-Trichlor-(1,1-dimethylethoxy)carbonyl- oder 9-Fluorenylmethoxycarbonyl-Gruppe oder eine Formyl-, Acetyl- oder Trifluoracetylgruppe in Frage.

Als Schutzgruppe für Hydroxyfunktionen kommt beispielsweise eine Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, Triisopropyl-, *tert*-Butyldimethylsilyl- oder *tert*-Butyldiphenylsilylgruppe, eine *tert*-Butyl-, Benzyl-, 4-Methoxybenzyl- oder 3,4-Dimethoxybenzylgruppe in

Frage.

Als Schutzgruppe für Hydroxycarbonylfunktionen kommt beispielsweise eine Alkylgruppe mit insgesamt 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, beispielsweise die Methyl-, Ethyl-, *n*-Propyl-, Isopropyl-, *n*-Butyl-, *tert*-Butyl, Allyl-, 2,2,2-Trichlorethyl-, Benzyl- oder 4-Methoxybenzylgruppe in Frage.

Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können, sofern sie geeignete basische Funktionen enthalten, insbesondere für pharmazeutische Anwendungen in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, *p*-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die neuen Verbindungen der Formel (I), falls sie Carbonsäurefunktion enthalten, in ihre Additionssalze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Additionssalze überführen. Als Basen kommen hierfür beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniak, Cyclohexylamin, Dicyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die vorliegende Erfindung betrifft Racemate, sofern die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nur ein Chiralitätselement besitzen. Die Anmeldung umfasst jedoch auch die einzelnen diastereomeren Antipodenpaare oder deren Gemische, die dann vorliegen, wenn mehr als ein Chiralitätselement in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) vorhanden ist, sowie die einzelnen optisch aktiven Enantiomeren, aus denen sich die erwähnten Racemate zusammensetzen.

Ebenfalls mit vom Gegenstand dieser Erfindung umfasst sind die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome, beispielsweise ein, zwei, drei, vier oder fünf Wasserstoffatome, durch Deuterium ausgetauscht sind.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und deren physiologisch verträgliche Salze weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, die auf ihre selektiven CGRP-antagonistischen Eigenschaften zurückgehen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und deren Herstellung.

Die voranstehend genannten neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Salze besitzen CGRP-antagonistische Eigenschaften und zeigen gute Affinitäten in CGRP-Rezeptorbindungsstudien. Die Verbindungen weisen in den nachstehend beschriebenen pharmakologischen Testsystemen CGRP-antagonistische Eigenschaften auf.

Zum Nachweis der Affinität der voranstehend genannten Verbindungen zu humanen CGRP-Rezeptoren und ihrer antagonistischen Eigenschaften wurden die folgenden Versuche durchgeführt:

A. Bindungsstudien mit (den humanen CGRP-Rezeptor exprimierenden) SK-N-MC-Zellen

SK-N-MC-Zellen werden in "Dulbecco's modified Eagle Medium" kultiviert. Das Medium konfluenten Kulturen wird entfernt. Die Zellen werden zweimal mit PBS-Puffer (Gibco 041-04190 M) gewaschen, durch Zugabe von PBS-Puffer, versetzt mit 0.02% EDTA, abgelöst und durch Zentrifugation isoliert. Nach Resuspension in 20 ml "Balanced Salts Solution" [BSS (in mM): NaCl 120, KCl 5.4, NaHCO₃ 16.2, MgSO₄ 0.8, NaHPO₄ 1.0, CaCl₂ 1.8, D-Glucose 5.5, HEPES 30, pH 7.40] werden die Zellen zweimal bei 100 x g zentrifugiert und in BSS resuspendiert. Nach Bestimmung der Zellzahl werden die Zellen mit Hilfe eines Ultra-Turrax homogenisiert und für 10 Minuten bei 3000 x g zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen und das Pellet in Tris-Puffer (10 mM Tris, 50 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, pH 7.40), angereichert mit 1% Rinderserum-Albumin und 0.1% Bacitracin, rezentrifugiert und resuspendiert (1 ml / 1000000 Zellen). Das Homogenat wird bei -80°C eingefroren. Die Membranpräparationen sind bei diesen Bedingungen für mehr als 6 Wochen

stabil.

Nach Auftauen wird das Homogenat 1:10 mit Assay-Puffer (50 mM Tris, 150 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, pH 7.40) verdünnt und 30 Sekunden lang mit einem
5 Ultra-Turrax homogenisiert. 230 µl des Homogenats werden für 180 Minuten bei Raumtemperatur mit 50 pM ¹²⁵I-Iodotyrosyl-Calcitonin-Gen-Related Peptide (Amersham) und ansteigenden Konzentrationen der Testsubstanzen in einem Gesamtvolumen von 250 µl inkubiert. Die Inkubation wird durch rasche Filtration
10 durch mit Polyethylenimin (0.1%) behandelte GF/B-Glasfaserfilter mittels eines Zellharvesters beendet. Die an Protein gebundene Radioaktivität wird mit Hilfe eines Gammacounters bestimmt. Als nichtspezifische Bindung wird die gebundene Radioaktivität nach Gegenwart von 1 µM humanem CGRP-alpha während der Inkubation definiert.

15 Die Analyse der Konzentrations-Bindungskurven erfolgt mit Hilfe einer computergestützten nichtlinearen Kurvenanpassung.

Die eingangs erwähnten Verbindungen zeigen in dem beschriebenen Test IC₅₀-Werte ≤ 10000 nM.

20

B. CGRP-Antagonismus in SK-N-MC-Zellen

SK-N-MC-Zellen (1 Mio. Zellen) werden zweimal mit 250 µl Inkubationspuffer (Hanks' HEPES, 1 mM 3-Isobutyl-1-methylxanthin, 1% BSA, pH 7.4) gewaschen und
25 bei 37°C für 15 Minuten vorinkubiert. Nach Zugabe von CGRP (10 µl) als Agonist in steigenden Konzentrationen (10⁻¹¹ bis 10⁻⁶ M) bzw. zusätzlich von Substanz in 3 bis 4 verschiedenen Konzentrationen wird nochmals 15 Minuten inkubiert.

Intrazelluläres cAMP wird anschließend durch Zugabe von 20 µl 1M HCl und
30 Zentrifugation (2000 x g, 4°C für 15 Minuten) extrahiert. Die Überstände werden in flüssigem Stickstoff eingefroren und bei -20°C gelagert.

Die cAMP-Gehalte der Proben werden mittels Radioimmunassay (Fa. Amersham)

bestimmt und die pA_2 -Werte antagonistisch wirkender Substanzen graphisch ermittelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen in dem beschriebenen *in vitro*-Testmodell CGRP-antagonistische Eigenschaften in einem Dosisbereich zwischen 10^{-12} bis 10^{-5} M.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen und deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren somit zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne- bzw. Cluster-Kopfschmerz. Weiterhin beeinflussen die erfindungsgemäßen Verbindungen auch die folgenden Erkrankungen positiv: nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus ("NIDDM"), complex regional pain syndrome (CRPS1), kardiovaskuläre Erkrankungen, Morphintoleranz, Clostridiumtoxin-bedingte Durchfallerkrankungen, Erkrankungen der Haut, insbesondere thermische und strahlenbedingte Hautschäden inklusive Sonnenbrand, entzündliche Erkrankungen, z.B. entzündliche Gelenkerkrankungen (Arthritis), neurogene Entzündungen der oralen Mucosa, entzündliche Lungenerkrankungen, allergische Rhinitis, Asthma, Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter Gewebedurchblutung einhergehen, z.B. Schock und Sepsis. Darüber hinaus zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine lindernde Wirkung auf Schmerzzustände im allgemeinen.

Die Symptomatik menopausaler, durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluß verursachter Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen sowie hormonbehandelter Prostatakarzinompatienten wird durch die CGRP-Antagonisten der vorliegenden Anwendung präventiv und akut-therapeutisch günstig beeinflusst, wobei sich dieser Therapieansatz vor der Hormonsubstitution durch Nebenwirkungsarmut auszeichnet.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser oder subkutaner Gabe 0.0001 bis 3 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.01 bis 1 mg/kg Körpergewicht, und bei oraler, nasaler oder inhalativer Gabe 0.01 bis 10 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.1

bis 10 mg/kg Körpergewicht, jeweils 1 bis 3 x täglich.

5 Sofern die Behandlung mit CGRP-Antagonisten oder/und CGRP-Release-Hemmern in Ergänzung zu einer üblichen Hormonsubstitution erfolgt, empfiehlt sich eine Verringerung der vorstehend angegebenen Dosierungen, wobei die Dosierung dann 1/5 der vorstehend angegebenen Untergrenzen bis zu 1/1 der vorstehend angegebenen Obergrenzen betragen kann.

10 Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen können entweder alleine oder gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen zur Behandlung von Migräne intravenös, subkutan, intramuskulär, intrarektal, intranasal, durch Inhalation, transdermal oder oral erfolgen, wobei zur Inhalation insbesondere Aerosolformulierungen geeignet sind. Die Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

15 Als Kombinationspartner denkbare Wirkstoffklassen sind z.B. Antiemetica, Prokinetica, Neuroleptica, Antidepressiva, Neurokinin-Antagonisten, Angiotensin Rezeptor Blocker (Angiotensin II Antagonisten), iNOS Inhibitoren, AMPA Antagonisten, Anticonvulsiva, Histamin-H1-Rezeptorantagonisten, Antimuscarinika, β -Blocker, α -Agonisten und α -Antagonisten, Ergotalkaloiden, schwachen Analgetica, 20 nichtsteroidalen Antiphlogistica, Corticosteroiden, Calcium-Antagonisten, 5-HT_{1B/1D}-Agonisten oder andere Antimigränemitteln, die zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, 25 Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Dosieraerosole oder 30 Zäpfchen eingearbeitet werden können.

Für die oben erwähnten Kombinationen kommen somit als weitere Wirksubstanzen beispielsweise die nicht-steroidalen Antiphlogistika Aceclofenac, Acemetacin, Acetyl-

salicylsäure, Azathioprin, Diclofenac, Diflunisal, Fenbufen, Fenoprofen, Flurbiprofen, Ibuprofen, Indometacin, Ketoprofen, Leflunomid, Lornoxicam, Mefenaminsäure, Naproxen, Phenylbutazon, Piroxicam, Sulfasalazin, Tenoxicam, Zomepirac oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze sowie Meloxicam und andere selektive
5 COX₂-Inhibitoren, wie beispielsweise Rofecoxib und Celecoxib, in Betracht.

Weiterhin können Ergotamin, Dihydroergotamin, Metoclopramid, Domperidon, Diphenhydramin, Cyclizin, Promethazin, Chlorpromazin, Vigabatrin, Timolol, Isomethepten, Pizotifen, Botox, Gabapentin, Topiramid, Riboflavin, Montelukast, Lisinopril,
10 Prochlorperazin, Dexamethason, Flunarizin, Dextropropoxyphen, Meperidin, Metoprolol, Propranolol, Nadolol, Atenolol, Clonidin, Indoramin, Carbamazepin, Phenytoin, Valproat, Amitriptylin, Lidocain oder Diltiazem und andere 5-HT_{1B/1D}-Agonisten wie z.B. Almotriptan, Avitriptan, Donitriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan verwendet
15 werden.

Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßigerweise 1/5 der üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung, also beispielsweise 20 bis 100 mg Sumatriptan.

20 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als wertvolle Hilfsmittel zur Erzeugung und Reinigung (Affinitätschromatographie) von Antikörpern sowie, nach geeigneter radioaktiver Markierung, beispielsweise durch Tritiierung geeigneter Vorstufen, beispielsweise durch
25 katalytische Hydrierung mit Trithium oder Ersatz von Halogenatomen durch Tritium, in RIA- und ELISA-Assays und als diagnostische bzw. analytische Hilfsmittel in der Neurotransmitter-Forschung.

Experimenteller Teil

Für die hergestellten Verbindungen liegen in der Regel IR-, ^1H -NMR und/oder Massenspektren vor.

- 5 Soweit nicht anders vermerkt sind die bei den Aufarbeitungen der Reaktionslösungen verwendeten Säure-, Basen- und Salzlösungen wässrige Systeme der angegebenen Konzentrationen.

Wenn nicht anders angegeben, werden R_f -Werte unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F254 (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05714) ohne Kammer-
10 sättigung bestimmt.

Die unter der Bezeichnung Polygram ermittelten R_f -Werte werden unter Verwendung von DC-Fertigfolien Polygram SIL G/UV₂₅₄ (beschichtet mit 0.2 mm Kieselgel) der Firma Macherey-Nagel (Düren, Artikel-Nr. 805 021) erhoben.

Die unter der Bezeichnung Polygram-Alox ermittelten R_f -Werte werden unter
15 Verwendung von DC-Fertigfolien Polygram Alox N/UV₂₅₄ (beschichtet mit 0.2 mm Aluminiumoxid) der Firma Macherey-Nagel (Düren, Artikel-Nr. 802 021) erhoben.

Die bei den Fließmitteln angegebenen Verhältnisse beziehen sich auf Volumeneinheiten der jeweiligen Lösungsmittel. Die angegebenen Volumeneinheiten bei NH_3 beziehen sich auf eine konzentrierte Lösung von NH_3 in Wasser.

20 Zu chromatographischen Reinigungen wird Kieselgel der Firma Millipore (MATREXTM, 35-70 μm) verwendet.

Zu chromatographischen Reinigungen wird Aluminiumoxid 90 (standardisiert, E. Merck, Darmstadt, Artikelnummer 1.01097) verwendet.

Die angegebenen HPLC-Daten werden unter nachstehend angeführten Parametern
25 gemessen:

Methode A:

Analytische Säule: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) C18; 3.5 μm ; 4.6 x 75 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 0.8 mL / min; Injektionsvolumen: 5
30 μL ; Detektion bei 254 nm

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)
------------	--	---

0	95	5
9	10	90
10	10	90
11	95	5

Methode B:

Analytische Säule: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) C18; 3.5 μm ; 4.6 x 75 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 1.6 mL / min; Injektionsvolumen: 5 μL ; Detektion bei 254 nm

5

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)
0	95	5
4.5	10	90
5	10	90
5.5	90	10

Bei präparativen HPLC-Reinigungen werden in der Regel die gleichen Gradienten verwendet, die bei der Erhebung der analytischen HPLC-Daten benutzt wurden.

Die Sammlung der Produkte erfolgt massengesteuert, die Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und gefriergetrocknet.

10

Falls nähere Angaben zur Konfiguration fehlen, bleibt offen, ob es sich um reine Enantiomere handelt oder ob partielle oder gar völlige Racemisierung eingetreten ist.

In den Versuchsbeschreibungen werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

15

abs.	absolutiert
Boc	<i>tert.</i> -Butoxycarbonyl
CDI	<i>N,N'</i> -Carbonyldiimidazol
CDT	1,1'-Carbonyldi-(1,2,4-triazol)
Cyc	Cyclohexan
DCM	Dichlormethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
EtOAc	Essigsäureethylester
EtOH	Ethanol

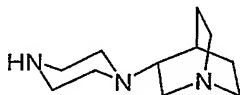
20

	halbkonz.	halbkonzentriert
	HCl	Salzsäure
	HOAc	Essigsäure
	i. vac.	in vacuo (im Vakuum)
5	konz.	Konzentriert
	LiOH	Lithiumhydroxid
	MeOH	Methanol
	NaCl	Natriumchlorid
	NaOH	Natriumhydroxid
10	NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidinon
	PE	Petrolether
	RT	Raumtemperatur
	TBME	<i>tert.</i> -Butylmethylether
	TBTU	2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-Tetrafluorborat
15	TFA	Trifluoressigsäure
	THF	Tetrahydrofuran

A Herstellung der Zwischenprodukte

20 Amin-Baustein A1:

3-Piperazin-1-yl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan



25

A1a) 3-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan

Eine Lösung von 5.0 g (30.0 mmol) 1-Aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-on (eingesetzt als Hydrochlorid-Salz) und 5.9 mL (33.3 mmol) *N*-Benzylpiperazin in 300 mL DCM wurde 1 h bei RT gerührt. Unter Eiskühlung wurden innerhalb 1 h 10.0 g (65.9 mmol)

30 Natriumtriacetoxyborhydrid portionenweise zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man versetzte mit 15% K₂CO₃-Lösung und rührte 1 h bei RT. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und die organische Phase über MgSO₄

getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient DCM zu MeOH/NH₃ 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.0 g (23% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 286

5 R_f = 0.35 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH₃ 70:15:15:2)

A1b) 3-Piperazin-1-yl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan

Eine Lösung von 2.0 g (7.0 mmol) 3-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]-octan in 30 mL MeOH wurde mit 400 mg 10% Pd/C versetzt und bei 50°C und 3 bar
10 Wasserstoffdruck bei zur theoretischen Aufnahme an Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i.vac. eingengt.

Ausbeute: 1.0 g (73% der Theorie)

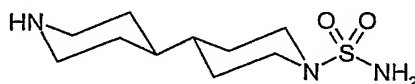
ESI-MS: (M+H)⁺ = 196

R_f = 0.13 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 75:25:5)

15

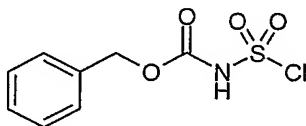
Amin-Baustein A2:

[4,4']Bipiperidiny-1-sulfonsäureamid



20

A2a) Carbobenzylloxysulfamoylchlorid

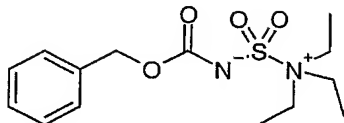


25

Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer auf -10°C gekühlten Lösung von 5.0 g (35.3 mmol) Chlorsulfonylisocyanat in 20 mL DCM eine Lösung von 3.63 mL (35.0 mmol) Benzylalkohol in 20 mL DCM zugetropft und das Reaktionsgemisch 1 h bei dieser Temperatur nachgerührt. Die Reaktionslösung wurde i.vac. eingengt, der
30 Rückstand mit PE verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 6.0 g (69% der Theorie)

A2b)



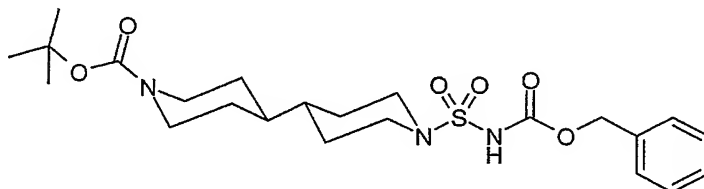
5

Unter Stickstoffatmosphäre wurden bei RT zu einer Lösung von 6.0 g (24.0 mmol) Carbobenzyloxysulfamoylchlorid in 60 mL EtOAc eine Lösung von 7.67 mL (55.0 mmol) Triethylamin in 30 mL EtOAc zugetropft und das Reaktionsgemisch 2 h bei RT gerührt. Der Niederschlag wurde filtriert und das Filtrat zur Trockene eingedunstet. Das

10 Produkt fiel als Öl an, welches ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Ausbeute: 7.8 g (98% der Theorie)

A2c)



15

Zu einer Lösung von 6.2 g (18.7 mmol) des Rohproduktes aus Beispiel A2b in 40 mL trockenem THF wurden 3.5 g (13.0 mmol) [4,4']Bipiperidiny-1-carbonsäure-*tert*-butylester gegeben und das Reaktionsgemisch 3 h unter Rückfluss erhitzt. Man engte i.vac. ein und reinigte den Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient

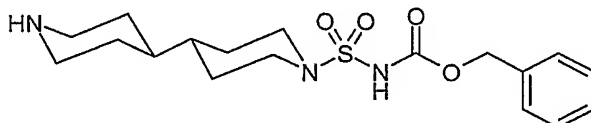
20 DCM/MeOH 50:1 zu 30:1).

Ausbeute: 4.5 g (72% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 482$

$R_f = 0.39$ (Polygram-Alox, DCM/MeOH 50:1)

25 A2d)



Zu einer Suspension von 1.68 g (3.49 mmol) Beispiel A2c in 50 mL MeOH wurden 3.2 mL methanolische HCl (1.25 M) gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT und 2 h bei 60°C gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurden weitere
5 1 mL methanolische HCl zugegeben und erneut 1 h auf 60°C erhitzt. Man engte i.vac. ein, verrieb den Rückstand mit Diethylether, dekantierte den Diethylether und trocknete den Rückstand. Das Produkt wurde als Hydrochlorid-Salz erhalten.

Ausbeute: 1.51 g (98% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 382$

10

A2e) [4,4']Bipiperidiny-1-sulfonsäureamid

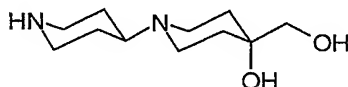
Zu einer Suspension von 1.5 g (3.41 mmol) Beispiel A2d in 40 mL MeOH wurden 0.20 g 10% Pd/C gegeben und das Reaktionsgemisch bei 50°C und 3 bar Wasserstoffdruck bis zur theoretischen Aufnahme an Wasserstoff hydriert (3 h). Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingeeengt. Das Produkt wurde als
15 Hydrochlorid-Salz erhalten.

Ausbeute: 0.85 g (88% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 248$

20 Amin-Baustein A3:

4-Hydroxymethyl-[1,4']bipiperidiny-4-ol



25

A3a) 1-Benzyl-4-hydroxymethyl-piperidin-4-ol

Eine Lösung von 200 g AD-Mix-Alpha (Firma Aldrich, Artikelnummer 39,275-8) in 500 mL Wasser und 300 mL tert-Butanol wurde 20 min bei RT gerührt, auf 0°C gekühlt, mit 13.7 g (144 mmol) Methansulfonsäureamid und 27.0 g (144 mmol) 1-Benzyl-4-methylen-piperidin versetzt und, nach Entfernen des Kältebades, 22 h bei RT gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurden 59 g Na₂SO₃ gegeben und 1 h bei RT gerührt. 2 L EtOAc und 500 mL gesättigte NaHCO₃-Lösung wurden zugegeben, die
30

organische Phase abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand in 150 mL EtOAc gelöst und über Alox filtriert. Das Filtrat wurde verworfen und das Produkt mit 1 L MeOH aus dem Alox eluiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Produkt ohne Reinigung
5 weiter umgesetzt.

Ausbeute: 26.0 g (82% der Theorie)

ESI-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 222$

Retentionszeit (HPLC): 1.4 min (Methode B)

10 A3b) 4-Hydroxymethyl-piperidin-4-ol

Eine Suspension von 26.0 g (117 mmol) 1-Benzyl-4-hydroxymethyl-piperidin-4-ol und 5.0 g 10% Pd/C in 500 mL MeOH wurde bei 50°C und 3 bar Wasserstoffdruck bis zur theoretischen Aufnahme an Wasserstoff hydriert (4 h). Der Katalysator wurde abfiltriert und mit MeOH gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der
15 Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 15.4 g (100% der Theorie)

ESI-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 132$

Retentionszeit (HPLC): 0.5 min (Methode B)

20 A3c) 1'-Benzyl-4-hydroxymethyl-[1,4']bipiperidiny-4-ol

Unter Stickstoffatmosphäre wurde eine Lösung von 19.9 mL (111 mmol) 1-Benzyl-piperidin-4-on, 14.6 g (111 mmol) 4-Hydroxymethyl-piperidin-4-ol und 12.2 mL (222 mmol) AcOH in 300 mL einer THF/MeOH Mischung (2:1) auf 0°C gekühlt und bei dieser Temperatur portionenweise mit 5.87 g (89 mmol) Natriumcyanoborhydrid
25 versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde das Kältebad entfernt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man gab 30 mL 4 M HCl zu, rührte 1 h bei RT und engte i.vac. ein. Der Rückstand wurde mit 200 mL Wasser und 100 mL 15% K_2CO_3 -Lösung versetzt und mit 300 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde eingedampft, der Rückstand in 150 mL EtOH gelöst und mit methanolischer
30 HCl (1.25 M) angesäuert. Der entstandene Niederschlag wurde filtriert, mit 100 mL EtOH und 100 mL Diethylether gewaschen und getrocknet. Das Produkt wurde als Bis-Hydrochlorid-Salz erhalten.

Ausbeute: 9.6 g (23% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 305$

$R_f = 0.25$ (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 70:30:3)

A3d) 4-Hydroxymethyl-[1,4']bipiperidiny-4-ol

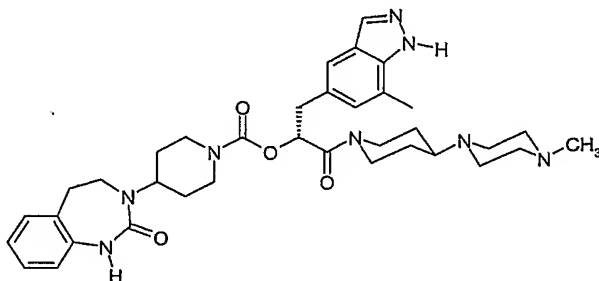
- 5 Eine Suspension von 9.6 g (25.4 mmol, eingesetzt als Bis-Hydrochlorid-Salz) 1'-Benzyl-4-hydroxymethyl-[1,4']bipiperidiny-4-ol und 2.0 g 10% Pd/C in 300 mL MeOH wurde bei 50°C und 3 bar Wasserstoffdruck bis zur theoretischen Aufnahme an Wasserstoff hydriert (2.5 h). Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat i.vac. eingengt, der Rückstand mit 200 mL Diethylether verrieben, abgesaugt, mit 100 mL
- 10 Diethylether gewaschen und getrocknet. Das Produkt wurde als Bis-Hydrochlorid-Salz erhalten.

Ausbeute: 7.0 g (96% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 215$

15 Beispiel 1

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester



1a) 7-Methyl-1*H*-indazol-5-carbaldehyd

- Unter Argonatmosphäre wurden zu einer Lösung von 13.5 g (64 mmol) 5-Brom-7-methyl-1*H*-indazol in 120 mL trockenem THF portionenweise 2.8 g (70 mmol, 55% in Mineralöl) NaH gegeben, wobei die Temperatur auf ca 35°C anstieg. Nach 15 min wurde das Reaktionsgemisch auf -78°C gekühlt und innerhalb von 30 min 100 mL
- 25 sec. BuLi (140 mmol, 1.4 M in Cyc) zugetropft. Man hielt eine weitere Stunde bei dieser Temperatur, ehe die Zugabe einer Lösung von 20 mL DMF in 20 mL

trockennem THF erfolgte (stark exotherme Reaktion). Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT nachgerührt, auf 0°C gekühlt und unter Argon tropfenweise mit 140 mL 2 M HCl versetzt (stark exotherme Reaktion). Die saure Lösung wurde mit festem NaHCO₃ auf pH 7-8 gebracht, mit 500 mL Wasser versetzt und mit 500 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Aktivkohle filtriert und i.vac. eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde aus 70 mL EtOAc umkristallisiert; die dabei anfallende Mutterlauge wurde eingeeengt und der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, PE/EtOAc 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 6.9 g (67% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 161

R_f = 0.5 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1)

1b) 7-Methyl-1-(2-trimethylsilanyl-ethansulfonyl)-1H-indazol-5-carbaldehyd

Zu einer Lösung von 8.5 g (53.07 mmol) 7-Methyl-1H-indazol-5-carbaldehyd in 250 mL DCM wurden 22.5 mL (160 mmol) Triethylamin zugegeben und dann langsam eine Lösung von 15.96 g (79.5 mmol) 2-Trimethylsilanyl-ethansulfonylchlorid in 50 mL DCM zugetropft und die Reaktionslösung anschliessend über Nacht bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein und reinigte den Rückstand chromatographisch (Kieselgel, PE/EtOAc 8:2).

Ausbeute: 14.0 g (81% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 325

R_f = 0.35 (Kieselgel, PE/EtOAc 8:2)

1c) (Z,E)-2-Acetylamino-3-(7-methyl-1H-indazol-5-yl)-acrylsäure

Ein Gemisch aus 14 g (43.15 mmol) 7-Methyl-1-(2-trimethylsilanyl-ethansulfonyl)-1H-indazol-5-carbaldehyd, 10.12 g (86.4 mmol) N-Acetylglycin und 7.09 g (86.4 mmol) NaOAc in 60 mL Acetanhydrid wurde 3 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf ca 60 °C gekühlt und tropfenweise mit 40 mL Wasser versetzt, 10 min bei dieser Temperatur nachgerührt und anschliessend 1 h auf 95°C erwärmt. Die Reaktionslösung wurde auf 500 mL Wasser gegossen, dreimal mit jeweils 300 mL EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zweimal mit jeweils 200 mL 7% K₂CO₃-Lösung extrahiert, die vereinigten wässrigen Phasen mit konz. HCl angesäuert und erneut dreimal mit jeweils 200 mL EtOAc extrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen wurden über Aktivkohle filtriert und i.vac. eingeeengt. Man erhielt ein Gemisch aus dem gewünschten Produkt und (Z,E)-2-Acetylamino-3-(1-acetyl-7-methyl-1*H*-indazol-5-yl)-acrylsäure, das ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

- 5 Ausbeute: 2.1 g (19% der Theorie)
ESI-MS: (M+H)⁺ = 260
Retentionszeit (HPLC): 4.2 min (Methode A)
(Z,E)-2-Acetylamino-3-(1-acetyl-7-methyl-1*H*-indazol-5-yl)-acrylsäure
Ausbeute: 2.1 g (16% der Theorie)
10 ESI-MS: (M+H)⁺ = 302
Retentionszeit (HPLC): 5.8 min (Methode A)

1d) 3-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-yl)-2-oxo-propionsäure

- Zu einer Lösung von 4.25 g des obigen Rohproduktes in 40 mL NMP wurden 70 mL
15 4 M HCl gegeben und das Reaktionsgemisch 3 h bei 100°C Badtemperatur erhitzt. Die Reaktionslösung wurde auf 400 mL Wasser gegossen, fünfmal mit jeweils 200 mL EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit zweimal jeweils 300 mL Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i.vac. eingedampft.

- Ausbeute: 1.3 g (36% der Theorie)
20 EI-MS: (M)⁺ = 218
Retentionszeit (HPLC): 5.4 min (Methode A)

1e) (R)-2-Hydroxy-3-(7-methyl-1*H*-indazol-5-yl)-propionsäureethylester

- Zu einer auf ca. -25°C gekühlten Lösung von 1.3 g (5.96 mmol) 3-(7-Methyl-1*H*-
25 indazol-5-yl)-2-oxo-propionsäure und 0.84 mL (7.2 mmol) Triethylamin in 50 mL THF wurden innerhalb von 30 min eine Lösung von 2.31 g (7.2 mmol) (1*R*)-B-Chloridiisopinocampheylboran in 20 mL THF zugetropft und das Reaktionsgemisch 1.5 h bei dieser Temperatur gehalten und dann innerhalb einer weiteren Stunde auf RT erwärmt. Man engte i.vac. ein, nahm den Rückstand in 100 mL 4 M ethanolischer
30 HCl auf und rührte über Nacht bei RT nach. Man versetzte mit 200 mL EtOAc und 200 mL 15% K₂CO₃-Lösung, trennte die organische Phase ab und trocknete über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand via HPLC chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.45 g (30% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 249$

Retentionszeit (HPLC): 5.8 min (Methode A)

5 1f) 5-((R)-2-Ethoxycarbonyl-2-hydroxy-ethyl)-7-methyl-indazol-1-carbonsäure-tert.-butylester

Zu einer Lösung von 450 mg (1.81 mmol) (R)-2-Hydroxy-3-(7-methyl-1*H*-indazol-5-yl)-propionsäureethylester, 55 mg (0.45 mmol) DMAP und 0.27 mL (1.82 mmol) Triethylamin in 15 mL DCM wurde eine Lösung von 397 mg (1.82 mmol) Boc-Anhydrid in 5 mL DCM langsam zugetropft und die Reaktionslösung über Nacht bei
10 RT gerührt. Man verdünnte mit 50 mL DCM, wusch mit 10% Zitronensäure- und 15% K_2CO_3 -Lösung und trocknete über Na_2SO_4 . Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.63 g (100% der Theorie)

15 ESI-MS: $(2M+Na)^+ = 719$

Retentionszeit (HPLC): 8.3 min (Methode A)

1g) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonylchlorid

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 2.5 g (10.2 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on und 2.6 mL (14.9 mmol) Ethyldiisopropylamin in 75
20 mL DCM wurden 6 g (12.1 mmol) Phosgen (20 Gewichtsprozent in Toluol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 30 min bei dieser Temperatur nachgerührt. Man liess auf RT erwärmen, engte i.vac. auf ca. 50 mL ein und filtrierte über Kieselgel ab, wusch dieses mit 200 mL DCM/EtOAc (1:1) und engte die vereinigten Filtrate erneut
25 i.vac. ein. Der Rückstand wurde mit Diisopropylether verrührt, abgesaugt und i.vac. getrocknet.

Ausbeute: 2.42 g (77% der Theorie)

$R_f =$ 0.43 (Kieselgel, DCM/EtOAc 1:1)

30 1h) 5-((R)-2-Ethoxycarbonyl-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-ethyl)-7-methyl-indazol-1-carbonsäure-tert.-butylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 632 mg (1.81 mmol) 5-((R)-2-Ethoxycarbonyl-2-hydroxy-ethyl)-7-methyl-indazol-1-carbon-

säure-*tert.*-butylester in 60 mL trockenem THF 92 mg (2.1 mmol, 55% in Mineralöl) NaH portionenweise zugegeben und eine weitere Stunde bei dieser Temperatur nachgerührt. Anschliessend wurden portionenweise unter Kühlung 800 mg (1.82 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonylchlorid zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt.

Man engte i.vac. ein, versetzte mit 200 mL 10% Zitronensäure-Lösung, extrahierte zweimal mit jeweils 200 mL EtOAc, wusch die vereinigten organischen Phasen mit 200 mL 15% K₂CO₃-Lösung und trocknete über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/PE 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 330 mg (29% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 620

R_f = 0.45 (Kieselgel, EtOAc/PE 2:1)

1i) 5-{(R)-2-Carboxy-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-ethyl}-7-methyl-indazol-1-carbonsäure-*tert.*-butylester

Zu einer Lösung von 330 mg (0.53 mmol) 5-{(R)-2-Ethoxycarbonyl-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-ethyl}-7-methyl-indazol-1-carbonsäure-*tert.*-butylester in 30 mL THF wurde bei RT eine Lösung von 19.2 mg (0.8 mmol) Lithiumhydroxid Hydrat in 10 mL Wasser zugegeben und das Reaktionsgemisch 30 min bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, nahm den Rückstand in 100 mL Wasser auf, versetzte unter Rühren mit 10% Zitronensäure, extrahierte zweimal mit jeweils 100 mL DCM und trocknete die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 440 mg (roh)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 592

Retentionszeit (HPLC): 8.2 min (Methode A)

1k) 7-Methyl-5-{(R)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-3-oxo-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propyl]-indazol-1-carbonsäure-*tert.*-butylester

Eine Lösung von 440 mg 5-{(R)-2-Carboxy-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdi-

azepin-3-yl)-piperidin-1-carboxyloxy]-ethyl]-7-methyl-indazol-1-carbonsäure-*tert.*-butylester, 256 mg (0.8 mmol) TBTU, 146 μ L (1.0 mmol) Triethylamin und 147 mg (0.8 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin in 8 mL DMF wurde 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde über einen Spritzenfilter filtriert und ohne weitere
5 Aufarbeitung direkt via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, i.vac. eingeengt, mit 15% K_2CO_3 -Lösung alkalisch gestellt, dreimal mit jeweils 30 mL DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 160 mg (28% der Theorie)

10 ESI-MS: $(M+H)^+ = 757$

Retentionszeit (HPLC): 6.6 min (Methode A)

11) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
15

Eine Lösung von 160 mg (0.21 mmol) 7-Methyl-5-[(R)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-3-oxo-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxyloxy]-propyl]-indazol-1-carbonsäure-*tert.*-butylester in 10 mL 1 M HCl wurde 1 h bei RT gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde 10 min auf 50°C
20 erwärmt und eine weitere Stunde bei RT nachgerührt. Man versetzte mit 15% K_2CO_3 -Lösung, extrahierte dreimal mit jeweils 30 mL DCM und trocknete die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 . Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand mit 30 mL Diisopropylether verrieben, abgesaugt, mit 10 mL Diisopropylether nachgewaschen und an der Luft getrocknet.

25 Ausbeute: 100 mg (72% der Theorie)

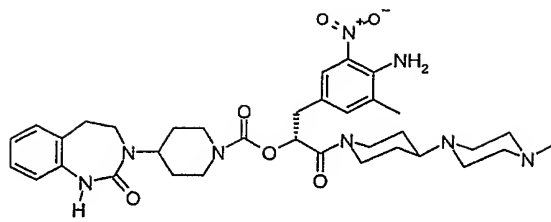
ESI-MS: $(M+H)^+ = 657$

Retentionszeit (HPLC): 4.9 min (Methode A)

Beispiel 2

30

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-amino-3-methyl-5-nitro-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester



2a) (Z,E)-2-Acetylamino-3-(4-amino-methyl-5-nitro-phenyl)-acrylsäuremethylester

5 Unter Argonatmosphäre wurden zu einer Lösung von 9.0 g (39.0 mmol) 4-Brom-2-methyl-6-nitro-phenylamin und 10.0 g (69.9 mmol) 2-Acetylamino-acrylsäuremethylester in 100 mL Acetonitril und 100 mL Triethylamin 0.7 g (2.9 mmol) Pd(OAc)₂ und 0.9 g (2.9 mmol) Tri-*o*-tolyl-phosphan gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h bei 90°C Badtemperatur gerührt, i.vac. eingeeengt, der Rückstand mit 200 mL Wasser und 200 mL EtOAc versetzt und der Niederschlag abfiltriert. Die Kristalle wurden in 500 mL MeOH unter Rückfluss gelöst, heiß abfiltriert und das Filtrat i.vac. bis zur Trockene eingeeengt.

Ausbeute: 8.0 g (70% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 294

15

2b) 3-(4-Amino-3-methyl-5-nitro-phenyl)-2-oxo-propionsäure

Zu einer Lösung von 8.0 g (53.1 mmol) (Z,E)-2-Acetylamino-3-(4-amino-methyl-5-nitro-phenyl)-acrylsäuremethylester in 60 mL 1,4-Dioxan wurden 60 mL einer 4 M HCl zudosiert, 3 h unter Rückfluss gerührt, die Reaktionslösung i.vac eingeeengt und der Rückstand mit Eis versetzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Eiswasser gewaschen und getrocknet.

20

Ausbeute: 6.5 g (95% der Theorie)

EI-MS: (M)⁺ = 238

25 2c) (R)-3-(4-Amino-3-methyl-5-nitro-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure

Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer auf -35°C gekühlten Lösung von 6.5 g (26.0 mmol) 3-(4-Amino-3-methyl-5-nitro-phenyl)-2-oxo-propionsäure und 4.5 mL (32.4 mmol) Triethylamin in 100 mL THF innerhalb von 15 min eine Lösung von 12.0 g (37.4 mmol) (1R)-B-Chlordiisopinocampheylboran in 40 mL THF zugetropft und die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktions-

30

lösung bei 5°C vorsichtig mit 60 mL 1 M NaOH und 150 mL Diethylether versetzt und 15 min gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, dreimal mit je 40 mL 1 M NaOH und einmal mit 40 mL Wasser extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit halbkonz. HCl unter Eisbadkühlung sauer gestellt und zweimal mit jeweils
5 120 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und i.vac. eingeeengt. Man erhielt das Rohprodukt, welches ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Ausbeute: 6.0 g (67% der Theorie)

- 10 2d) (R)-3-(4-Amino-3-methyl-5-nitro-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester
Zu 90 mL MeOH wurden unter Eis-Aceton-Kühlung 4.0 mL (54.8 mmol) SOCl₂ und bei 0°C 6.0 g (17.5 mmol) (R)-3-(4-Amino-3-methyl-5-nitro-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure in 10 mL MeOH langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 1 h bei 0°C und 1 h bei RT gerührt und anschließend i.vac. eingeeengt. Der Rückstand
15 wurde mit EtOAc versetzt, mit gesättigter NaHSO₄-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient DCM/MeOH 100:1 zu 50:1) gereinigt.

Ausbeute: 3.4 g (76% der Theorie)

20 ESI-MS: (M+H)⁺ = 255

R_f = 0.43 (Polygram, DCM/MeOH 50:1)

- 2e) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(R)-2-(4-amino-3-methyl-5-nitro-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester

- 25 Unter Stickstoffatmosphäre wurden 1.8 g (14.7 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 25 mL Pyridin unter Eisbadkühlung zuerst mit 2.7 g (13.4 mmol) Chlorameisensäure-4-nitro-phenylester versetzt, 30 min bei RT gerührt, dann mit 3.4 g (13.2 mmol) (R)-3-(4-Amino-3-methyl-5-nitro-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure-methylester in 15 mL Pyridin versetzt, nochmals 2 h bei RT gerührt, und anschließend mit 3.5 g (14.3
30 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on versetzt und 5 h bei RT gerührt. Nach beendeter Umsetzung wurde das Reaktionsgemisch i.vac. eingeeengt, der Rückstand mit EtOAc versetzt, die organische Phase mit 10% KHSO₄-Lösung und gesättigter NaHSO₄-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet.

Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, DCM/MeOH 25:1) gereinigt.

Ausbeute: 3.7 g (50% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 526$

5 $R_f = 0.42$ (Polygram, DCM/MeOH 25:1)

2f) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-3-methyl-5-nitro-phenyl)-1-carboxy-ethylester

10 Zu einer Lösung von 1.0 g (1.8 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-3-methyl-5-nitro-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester in 10 mL THF wurde eine Lösung von 120 mg (5.0 mmol) LiOH in 5 mL Wasser zudosiert, die Reaktionslösung 4 h bei RT gerührt und dann i.vac. eingeeengt. Man versetzte den Rückstand mit 30 mL Wasser, wusch mit 30 mL Diethylether, stellte mit 4 M HCl unter Eisbadkühlung sauer und rührte 30 min bei
15 RT. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 0.79 g (81% der Theorie)

ESI-MS: $(M-H)^- = 510$

20 2g) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-amino-3-methyl-5-nitro-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

Eine Lösung von 780 mg (1.5 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-3-methyl-5-nitro-phenyl)-1-carboxy-ethylester, 520 mg (1.6 mmol) TBTU, 350 μ L (2.1 mmol) Ethyldiisopropylamin in 30 mL
25 THF und 5 mL DMF wurde 1 h bei RT gerührt, dann mit 300 mg (1.6 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin versetzt und 4 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 100 mL halbgesättigter NaHCO_3 -Lösung versetzt und zweimal mit je 50 mL EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und i.vac. eingeeengt. Der Rückstand wurde in wenig DCM gelöst, mit
30 Diethylether versetzt, der Niederschlag abgesaugt und getrocknet.

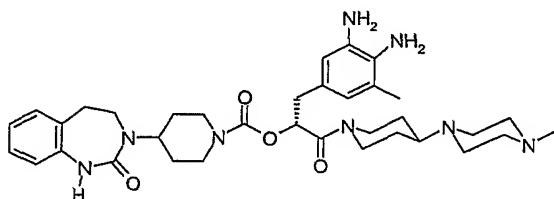
Ausbeute: 1.0 g (97% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 677$

$R_f = 0.46$ (Polygram-Alox, DCM/MeOH 25:1)

Beispiel 2.1

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-diamino-5-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester



260 mg (0.37 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-amino-3-methyl-5-nitro-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester wurden in 25 mL THF gelöst und mit 130 mg 10% Pd/C versetzt. Man hydrierte für 4.5 h in einer Parr-Apparatur bei 50°C und 50 psi Wasserstoff-Druck. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert, das Filtrat i.vac. eingengt, der Rückstand in wenig DCM gelöst, mit Diethylether versetzt, der Niederschlag abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 180 mg (75% der Theorie)

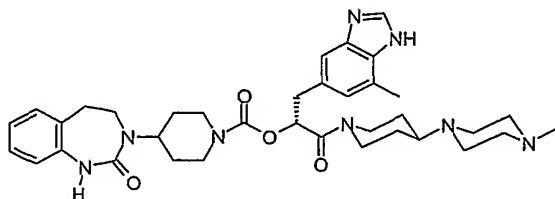
ESI-MS: $(M+H)^+ = 647$

Retentionszeit (HPLC): 4.3 min (Methode A)

20

Beispiel 2.2

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester



110 mg (0.16 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-methyl-5-nitro-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester wurden in 10 mL THF gelöst, mit 1 mL Ameisensäure und 30 mg 10% Pd/C versetzt. Man hydrierte für 1 h in einer Parr-Apparatur bei RT und 50 psi Wasserstoff-Druck und für 1.75 h bei 50°C und 50 psi Wasserstoff-Druck. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert, das Filtrat i.vac. eingeeengt, der Rückstand in 5 mL Ameisensäure gelöst, 1 h unter Rückfluss erhitzt und anschliessend i.vac eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt, mit Na₂CO₃-Lösung alkalisch gestellt, mit DCM extrahiert und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Alox, Gradient DCM/MeOH 30:1 zu 20:1) gereinigt.

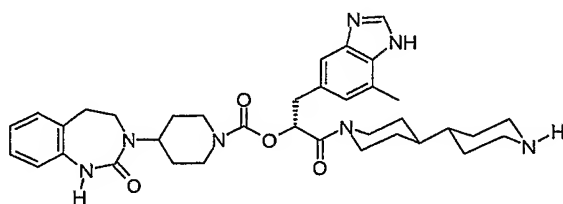
Ausbeute: 40 mg (39% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 655

R_f = 0.28 (Polygram-Alox, DCM/MeOH 25:1)

Beispiel 2.3

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-1-(7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester



2.3a) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-methoxycarbonyl-2-(7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)-ethylester

1.2 g (2.3 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-methyl-5-nitro-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester wurden in 50 mL Ameisensäure gelöst und mit 300 mg Pd/C 10% versetzt. Man hydrierte für 2 h in einer Parr-Apparatur bei 60°C und 50 psi Wasserstoff-Druck. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert, das Filtrat i.vac. eingeeengt und der

Rückstand chromatographisch (Alox, Gradient DCM/MeOH 40:1 zu 30:1) gereinigt.

Ausbeute: 880 mg (76% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 506$

$R_f =$ 0.40 (Polygram-Alox, DCM/MeOH 25:1)

5

2.3b) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(7-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-ethylester

10 Zu einer Lösung von 910 mg (1.8 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-methoxycarbonyl-2-(7-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-ethylester in 12 mL THF wurde eine Lösung von 96 mg (4.0 mmol) LiOH in 5 mL Wasser zugetropft und die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt. Man versetzte den Rückstand mit 1 mL 4 M HCl und engte i.vac. bis zur Trockene ein.

Ausbeute: 980 g (100% der Theorie)

15 ESI-MS: $(M+H)^+ = 492$

2.3c) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-benzyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(7-methyl-1H-benzimidazol-5-yl-methyl)-2-oxo-ethylester

20 Eine Lösung von 120 mg (0.22 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(7-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-ethylester, 85 mg (0.27 mmol) TBTU und 50 μ L (0.36 mmol) Triethylamin in 10 mL THF und 1 mL DMF wurde 1 h bei RT gerührt, dann mit 80 mg (0.31 mmol) 1-Benzyl-[4,4']bipiperidiny-1-yl versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde
25 mit 1 mL gesättigter Na_2CO_3 -Lösung versetzt und mit 100 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und i.vac. eingeeengt. Der Rückstand wurde via HPLC gereinigt, die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und i.vac. bis zur Trockene eingeeengt.

Ausbeute: 75 mg (42 % der Theorie)

30 ESI-MS: $(M+H)^+ = 732$

2.3d) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-4,4'-bipiperidiny-1-yl-1-(7-methyl-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-

ethylester

75 mg (0.09 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(1'-benzyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester wurden in 10 mL MeOH gelöst und mit 30 mg 10% Pd/C

5 versetzt. Man hydrierte für 2 h in einer Parr-Apparatur bei 50°C und 50 psi Wasserstoff-Druck. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat i.vac. eingengt.

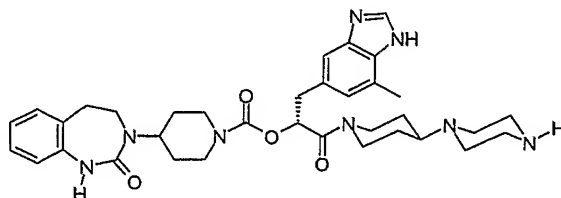
Ausbeute: 48 mg (81% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 642

10 Retentionszeit (HPLC): 4.6 min (Methode A)

Beispiel 2.4

15 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl-ester



20 2.4a) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-[4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester

Eine Lösung von 120 mg (0.22 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-carboxy-2-(7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)-ethyl-ester, 85 mg (0.27 mmol) TBTU und 120 µL (0.86 mmol) Triethylamin in 10 mL THF

25 und 1 mL DMF wurde 1 h bei RT gerührt, dann mit 90 mg (0.27 mmol) 1-Benzyl-4-piperidin-4-yl-piperazin (eingesetzt als Bishydrochlorid-Salz) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 1 mL halbgesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt und mit 100 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde über

30 Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und i.vac. eingengt.

Ausbeute: 67 mg (42% der Theorie)

2.4b) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(7-methyl-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester

67 mg (0.08 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(7-methyl-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester wurden in 10 mL MeOH gelöst und mit 30 mg 10% Pd/C versetzt. Man hydrierte für 3 h in einer Parr-Apparatur bei 50°C und 50 psi Wasserstoff-Druck. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat i.vac. eingengt. Der Rückstand wurde via HPLC gereinigt, die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

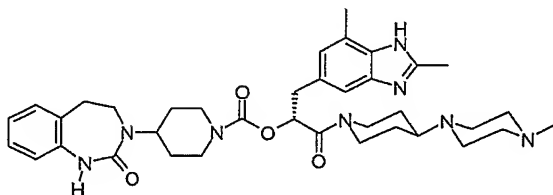
Ausbeute: 18 mg (34% der Theorie)

ESI-MS: (M-H)⁻ = 641

Retentionszeit (HPLC): 4.1 min (Methode A)

Beispiel 2.5

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(2,7-dimethyl-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester



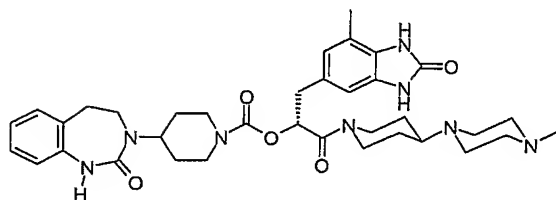
Eine Lösung aus 120 mg (0.16 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-diamino-5-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester wurden in 2 mL AcOH 2 h unter Rückfluss erhitzt und anschliessend i.vac. eingengt. Der Rückstand wurde via HPLC gereinigt, die das Produkt enthaltenden Fraktionen vereinigt und lyophilisiert.

Ausbeute: 59 mg (56% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 671$
 Retentionszeit (HPLC): 4.3 min (Methode A)

Beispiel 2.6

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

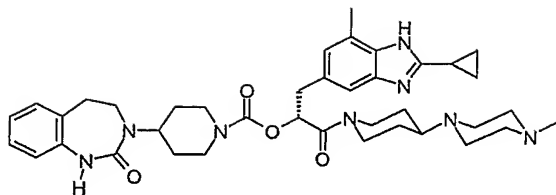


120 mg (0.17 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-methyl-5-nitro-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester wurden in 10 mL THF gelöst und mit 30 mg 10% Pd/C versetzt. Man hydrierte für 2 h in einer Parr-Apparatur bei 50°C und 50 psi Wasserstoff-Druck, der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i.vac. eingeeengt. Der Rückstand wurde in 10 mL 1,4-Dioxan gelöst, mit 30 mg (0.18 mmol) CDT versetzt, 2 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend i.vac. zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch (Alox, DCM/MeOH 9:1) gereinigt, die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, i.vac. eingeeengt, in MeOH gelöst, mit Diethylether versetzt, der Niederschlag abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 95 mg (82% der Theorie)
 ESI-MS: $(M+H)^+ = 673$
 $R_f = 0.57$ (Polygram-Alox, DCM/MeOH 9:1)

Beispiel 2.7

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(2-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester



Eine Lösung aus 120 mg (0.16 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,4-diamino-5-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-
 5 3-yl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester in 1 mL DMF wurde mit 20 μ L (0.27 mmol) Cyclopropancarbaldehyd versetzt und 2 Tage bei RT gerührt. Der Rückstand wurde via HPLC gereinigt, die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

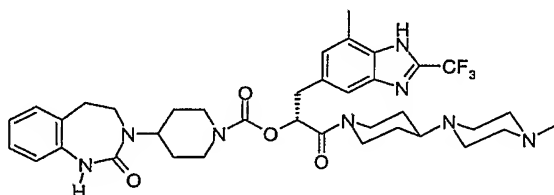
10 Ausbeute: 85 mg (73% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 697$

Retentionszeit (HPLC): 4.4 min (Methode A)

Beispiel 2.8

15 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(7-methyl-2-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester

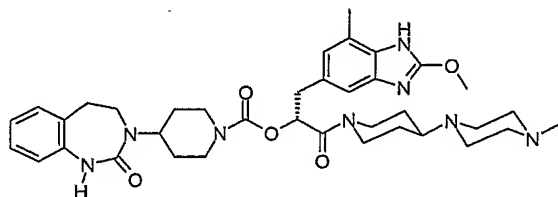


20 Eine Lösung aus 120 mg (0.16 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,4-diamino-5-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester in 1 mL DMF wurde mit 30 mg (0.26 mmol) Trifluoracetaldehyd und 3 Tropfen TFA versetzt und 2 h bei 100°C gerührt. Der Rückstand wurde via HPLC gereinigt, die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

Ausbeute: 39 mg (34% der Theorie)
 ESI-MS: $(M+H)^+ = 725$
 Retentionszeit (HPLC): 5.5 min (Methode A)

5 Beispiel 2.9

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(2-methoxy-7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

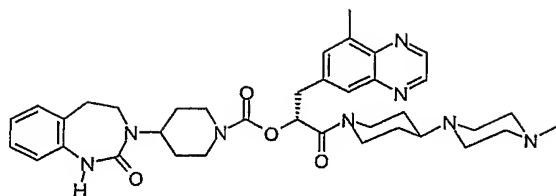


Eine Lösung aus 115 mg (0.15 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,4-diamino-5-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester in 0.5 mL MeOH wurde mit 200 mg (1.47 mmol) Tetramethoxymethan und 10 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt und 4 h unter Rückfluss erhitzt. Der Rückstand wurde via HPLC gereinigt, die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert. Das Produkt konnte als Formiat-Salz erhalten werden.

Ausbeute: 50 mg (45% der Theorie)
 ESI-MS: $(M+H)^+ = 687$
 Retentionszeit (HPLC): 4.8 min (Methode A)

Beispiel 2.10

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(8-methyl-chinoxalin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester



Unter Stickstoffatmosphäre wurde eine Lösung aus 120 mg (0.16 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,4-diamino-5-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester in 20 mL THF mit 20 μ L (40% in Wasser, 0.78 mmol) Glyoxal und 300 mg Na₂SO₄ versetzt, 20 h bei RT gerührt, filtriert und i.vac. eingeeengt. Der Rückstand wurde via HPLC gereinigt, die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

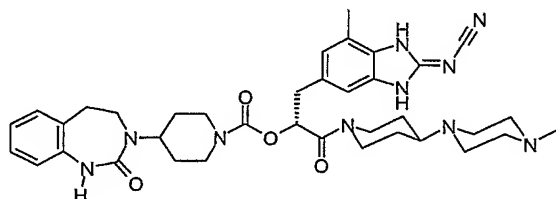
Ausbeute: 72 mg (68% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 669

Retentionszeit (HPLC): 5.3 min (Methode A)

Beispiel 2.11

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-{2-[(*Z*)-cyanimino]-7-methyl-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl}-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester



Eine Lösung aus 120 mg (0.16 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,4-diamino-5-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester in 10 mL THF wurde mit 60 mg (0.25 mmol) Diphenylcyanocarbonimidat versetzt und 2 h unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde EtOAc und gesättigte NaHCO₃-Lösung zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des

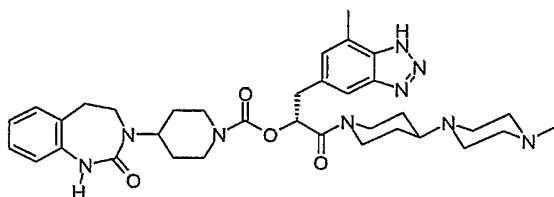
Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Alox, DCM/MeOH 25:1 bis 8:1) gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, i.vac. eingengt, in wenig MeOH gelöst, mit Diethylether versetzt, der Niederschlag abgesaugt und getrocknet.

- 5 Ausbeute: 28 mg (22% der Theorie)
 ESI-MS: $(M+H)^+ = 697$
 $R_f =$ 0.24 (Polygram-Alox, DCM/MeOH 25:1)

Beispiel 2.12

10

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(7-methyl-1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester



15

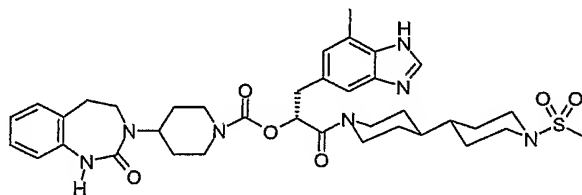
- 120 mg (0.17 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-methyl-5-nitro-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester wurden in 10 mL MeOH gelöst und mit 30 mg 10% Pd/C versetzt. Man hydrierte für 1 h in einer Parr-Apparatur bei 50°C bei 50 psi Wasserstoff-Druck. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert, das Filtrat mit 2.5 mL 20% AcOH und 15 mg (0.22 mmol) Natriumnitrit in 0.5 mL Wasser versetzt und 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit NaHCO₃-Lösung alkalisch gestellt, mit DCM extrahiert und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Alox, Gradient DCM/MeOH 25:1 zu 5:1) gereinigt.

- 20 Ausbeute: 22 mg (19% der Theorie)
 ESI-MS: $(M+H)^+ = 658$
 $R_f =$ 0.25 (Polygram-Alox, DCM/MeOH 25:1)

30

Beispiel 2.13

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester



Eine Lösung von 120 mg (0.22 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-carboxy-2-(7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)-ethylester, 80 mg (0.25 mmol) TBTU, 40 μ L (0.29 mmol) Triethylamin und 80 mg (0.33 mmol) 1-Methansulfonyl-[4,4']bipiperidiny in 1.5 mL DMF wurde über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde ohne Aufarbeitung via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

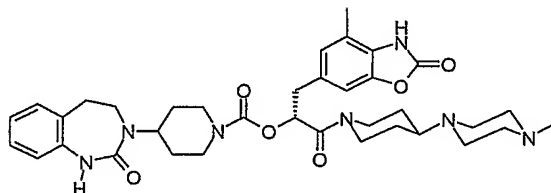
Ausbeute: 67 mg (42% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 720$

Retentionszeit (HPLC): 5.9 min (Methode A)

Beispiel 3

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester



3a) 4-Methyl-3*H*-benzoxazol-2-on

Zu einer Lösung von 50.0 g (0.39 mol) 5-Amino-*m*-cresol und 210 mL (1.2 mol) in 1 L DCM wurden bei 0°C 76.0 g (0.45 mol) CDI in 1 L DCM zugetropft. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch mit 250 mL Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt und zweimal mit je 250 mL 1 M KHSO₄-Lösung und 250 mL Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der erhaltene Rückstand in 200 mL EtOAc gelöst, unter Rückfluss erhitzt, mit 100 mL PE versetzt, langsam auf RT abgekühlt, der entstandene Niederschlag abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 39.2 g (67% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 150

R_f = 0.65 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH₃ 70:15:15:2)

3b) 6-Brom-4-methyl-3*H*-benzoxazol-2-on

Zu einer Lösung von 29.5 g (197.8 mmol) 4-Methyl-3*H*-benzoxazol-2-on in 200 mL AcOH wurden 35.8 g (199.1 mmol) *N*-Bromsuccinimid zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 800 mL Wasser versetzt, 15 min bei RT gerührt, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 60°C im Vakuumtrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 43.0 g (95% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 226/228 (Br)

R_f = 0.35 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH₃ 70:15:15:2)

3c) (*Z,E*)-2-Acetylamino-3-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-acrylsäure-methylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer Lösung von 38.3 g (168.0 mmol) 6-Brom-4-methyl-3*H*-benzoxazol-2-on und 28.0 g (191.7 mmol) 2-Acetylamino-acrylsäuremethylester in 800 mL Acetonitril und 480 mL Triethylamin 5.4 g (23.9 mmol) Pd(OAc)₂ und 7.5 g (24.0 mmol) Tri-*o*-tolyl-phosphan gegeben, das Reaktionsgemisch 18 h bei 80°C gerührt und anschliessend i.vac. eingengt. Der Rückstand wurde mit 100 mL Wasser und 50 mL EtOAc versetzt und der Niederschlag abfiltriert. Die Kristalle wurden in MeOH/DCM 1:1 unter Rückfluss gelöst, mit Aktivkohle versetzt, abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingengt.

Ausbeute: 31.2 g (64% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 291$

$R_f = 0.38$ (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH₃ 70:15:15:2)

3d) 3-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-2-oxo-propionsäure

5 Zu einer Lösung von 31.2 g (107.5 mmol) (Z,E)-2-Acetylamino-3-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-acrylsäure-methylester in 320 mL 1,4-Dioxan wurden 160 mL 4 M HCl zugegeben und die Reaktionslösung 5 h unter Rückfluss erhitzt. Man engte i.vac ein, filtrierte den Niederschlag ab, wusch diesen mit Wasser und trocknete bei 60°C im Vakuumtrockenschrank.

10 Ausbeute: 24.9 g (98% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 236$

$R_f = 0.38$ (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH₃ 70:15:15:2)

3e) (R)-2-Hydroxy-3-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-propionsäure

15 Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer auf -35°C gekühlten Lösung von 24.9 g (105.9 mmol) 3-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-2-oxo-propionsäure und 20.0 mL (143.9 mmol) Triethylamin in 400 mL THF innerhalb von 15 min eine Lösung von 60.0 g (187.1 mmol) (1R)-B-Chlordiisopinocampheylboran in 200 mL THF zugetropft und die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt. Anschließend
20 wurde die Reaktionslösung bei 5°C vorsichtig mit 1 M NaOH alkalisch gestellt, mit 400 mL EtOAc versetzt und 15 min nachgerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, zweimal mit je 100 mL 1 M NaOH und mit 100 mL Wasser extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit halbkonz. HCl sauer gestellt und zweimal mit jeweils 150 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden
25 über MgSO₄ getrocknet und i.vac. eingeeengt.

Ausbeute: 20.8 g (83% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 238$

$R_f = 0.10$ (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH₃ 70:15:15:2)

30 3f) (R)-2-Hydroxy-3-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-propionsäure-methylester

23.0 g (97.0 mmol) (R)-2-Hydroxy-3-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-propionsäure wurden in 200 mL methanolischer HCl (1.3 M) gelöst, über Nacht bei

RT gerührt und anschließend i.vac. eingengt. Der Rückstand wurde mit 200 mL EtOAc versetzt, mit 15% K₂CO₃-Lösung gewaschen und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand mit DIPE versetzt, die Kristalle abfiltriert und bei 50°C im Vakuumtrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 14.6 g (60% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 252

R_f = 0.44 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH₃ 70:15:15:2)

3g) 4-(2-Oxo-1,2,4,5,-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-ethylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurden bei 60°C Badtemperatur innerhalb 10 min zu 40 mL Pyridin 4.1 g (20.1 mmol) Chlorameisensäure-4-nitrophenylester in 20 mL THF zudosiert, 5 min gerührt, dann wurden 5.0 g (19.9 mmol) (R)-2-Hydroxy-3-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-propionsäure-methylester und 20 mL Pyridin zugegeben und das Reaktionsgemisch 1.5 h bei 60°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 4.9 g (20.0 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on versetzt und 2 h bei 100°C gerührt. Nach beendeter Umsetzung wurde mit 150 mL EtOAc versetzt, dreimal mit je 70 mL 1 M KHSO₄-Lösung und 12 mal mit je 50 mL 15% K₂CO₃-Lösung gewaschen und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand in 60 mL THF gelöst, mit 250 mg LiOH in 10 mL Wasser versetzt und das Reaktionsgemisch 3 h bei RT gerührt. Man entfernte i.vac. das THF, versetzte den wässrigen Rückstand mit 60 mL TBME, filtrierte unlösliche Bestandteile ab, trennte die organische Phase ab und säuerte die wässrige Phase mit 1 M HCl an. Nach 1 h bei RT wurde der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 60°C im Vakuumtrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 2.5 g (25% der Theorie)

ESI-MS: (M-H)⁻ = 507

R_f = 0.10 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH₃ 70:15:15:2)

3h) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)methyl-2-[4-(4-methyl-

piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

Eine Lösung von 510 mg (1.0 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5,-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-carboxy-2-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenz-oxazol-6-yl)-ethylester, 365 mg (1.12 mmol) TBTU, 230 μ L (1.31 mmol) Ethyldiisopropylamin in 80 mL THF wurde 30 min bei RT gerührt, dann mit 210 mg (1.12 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin versetzt und 22 h bei RT gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde erneut mit 100 mg (0.3 mmol) TBTU und 50 mg (0.27 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin und 40 mL THF versetzt und weitere 4 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 250 mL EtOAc verdünnt und zweimal mit je 60 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und i.vac. eingeeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch (Alox, DCM/MeOH 50:1 bis 25:1) gereinigt, die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, i.vac. eingeeengt, mit Diethylether versetzt, abfiltriert und getrocknet.

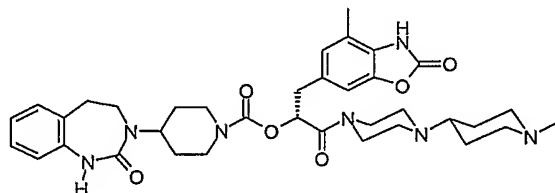
Ausbeute: 440 mg (65% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 674

R_f = 0.46 (Polygram-Alox, DCM/MeOH 25:1)

Beispiel 3.1

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester



Eine Lösung von 510 mg (1.0 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5,-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-carboxy-2-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benz-oxazol-6-yl)-ethylester, 370 mg (1.11 mmol) TBTU, 230 μ L (1.31 mmol) Ethyldiisopropylamin in 60 mL THF wurde 30 min bei RT gerührt, dann mit 210 mg (1.12 mmol) 1-(1-

Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin versetzt und 22 h bei RT gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde erneut mit 80 mg (0.24 mmol) TBTU, 50 μ L (0.28 mmol) Ethyldiisopropylamin, 50 mg (0.27 mmol) 1-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin und 40 mL THF versetzt und weitere 2 Tage bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 10 mL LiOH-Lösung (0.5 M) versetzt und 30 min bei RT gerührt. Dann wurde mit 250 mL EtOAc verdünnt und zweimal mit je 60 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und i.vac. eingeeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch (Alox, DCM/MeOH 50:1 bis 25:1) gereinigt, die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, i.vac. eingeeengt, mit Diethylether versetzt, abfiltriert und getrocknet.

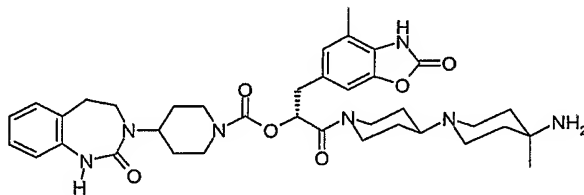
Ausbeute: 420 mg (62% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 674

R_f = 0.40 (Polygram-Alox, DCM/MeOH 25:1)

Beispiel 3.2

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-4-methyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester



Eine Lösung von 80 mg (0.16 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-ethylester, 58 mg (0.18 mmol) TBTU, 140 μ L (1.0 mmol) Triethylamin und 59 mg (0.16 mmol) (4-Methyl-[1,4']bipiperidiny-4-yl)-carbaminsäure-*tert.*-butylester (eingesetzt als Bis-Hydrochlorid Salz) in 1.8 mL DMF wurde über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde via HPLC gereinigt, die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

Das Kupplungsprodukt wurde in 4 mL DCM aufgenommen, mit 0.5 mL TFA versetzt

und das Reaktionsgemisch 5 h bei RT und über Nacht ohne Verschluss geschüttelt, wobei das DCM verdunstete. Der Rückstand wurde mit 2 mL 15% K₂CO₃-Lösung versetzt und zweimal mit je 2 mL DCM extrahiert. Man ließ das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phasen über Nacht verdunsten, nahm den Rückstand in 1 mL DMF auf und reinigte das Rohprodukt via HPLC. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

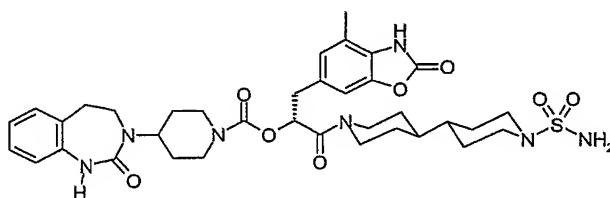
Ausbeute: 42 mg (36% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 688

Retentionszeit (HPLC): 4.5 min (Methode A)

Beispiel 3.3

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(1'-sulfamoyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-ethylester



Eine Lösung von 73 mg (0.14 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benz-oxazol-6-yl)-ethylester, 51 mg (0.16 mmol) TBTU, 42 µL (0.3 mmol) Triethylamin und 41 mg (0.14 mmol) [4,4']Bipiperidinyl-1-sulfonsäureamid (eingesetzt als Hydrochlorid-Salz) in 1.8 mL DMF wurde über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde via HPLC gereinigt, die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

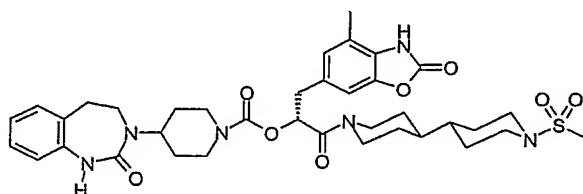
Ausbeute: 22 mg (21% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 738

Retentionszeit (HPLC): 3.5 min (Methode B)

Beispiel 3.4

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl-methyl)-2-oxo-ethylester



5

Eine Lösung von 110 mg (0.22 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-carboxy-2-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benz-oxazol-6-yl)-ethylester, 80 mg (0.25 mmol) TBTU und 50 μ L (0.29 mmol) Ethyldiisopropylamin in 10 mL THF wurde 50 min bei RT gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von 60 mg (0.24 mmol) 1-Methansulfonyl-[4,4']bipiperidiny. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Man verdünnte mit 50 mL EtOAc, extrahierte zweimal mit je 30 mL 15% K_2CO_3 -Lösung und trocknete die organische Phase über $MgSO_4$. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Wasser verrieben, abgesaugt und chromatographisch (Kieselgel, Gradient DCM zu DCM/MeOH/ NH_3 50:45:5) gereinigt.

15

Ausbeute: 80 mg (50% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 737$

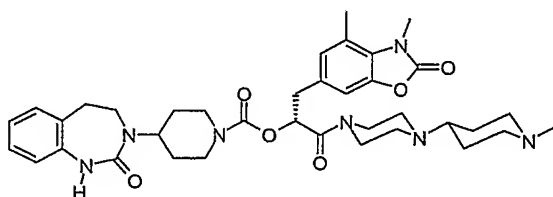
$R_f =$ 0.38 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/ NH_3 70:15:15:2)

20

Beispiel 4

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester

25



4a) 3,4-Dimethyl-3H-benzoxazol-2-on

Eine Lösung von 10.0 g (67.0 mmol) 4-Methyl-3H-benzoxazol-2-on in 200 mL THF wurde mit 8.0 g (70.6 mmol) Kalium-*tert.*-butylat versetzt, 30 min bei RT gerührt, dann mit 7.0 mL (110.3 mmol) Iodmethan versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 100 mL EtOAc versetzt, zweimal mit je 50 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, filtriert und i.vac. zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde mit PE/EtOAc 2:1 versetzt, der Niederschlag abgesaugt und bei 60°C im Vakuumtrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 9.0 g (82% der Theorie)
ESI-MS: (M+H)⁺ = 164
R_f = 0.56 (Kieselgel, PE/ EtOAc 2:1)

4b) 6-Brom-3,4-dimethyl-3H-benzoxazol-2-on

Zu einer Lösung von 9.0 g (55.2 mmol) 3,4-Dimethyl-3H-benzoxazol-2-on in 50 mL AcOH wurden 11.0 g (60.0 mmol) N-Bromsuccinimid zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 300 mL Wasser versetzt, 15 min bei RT gerührt, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und dieser bei 60°C im Vakuumtrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 12.7 g (95% der Theorie)
ESI-MS: (M+H)⁺ = 242/244 (Br)
R_f = 0.52 (Kieselgel, PE/ EtOAc 2:1)

4c) (Z,E)-2-Acetylamino-3-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-acrylsäure-methylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurde zu einer Lösung von 13.2 g (54.5 mmol) 6-Brom-3,4-dimethyl-3H-benzoxazol-2-on und 9.0 g (61.6 mmol) 2-Acetylamino-acrylsäure-methylester in 250 mL Acetonitril und 160 mL Triethylamin 1.8 g (8.0 mmol) Pd(OAc)₂ und 2.5 g (8.0 mmol) Tri-*o*-tolyl-phosphan gegeben und das Reaktionsgemisch 18 h bei 80°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde i.vac. eingengt, der Rückstand mit 100 mL Wasser und 50 mL EtOAc versetzt und der Niederschlag abfiltriert. Dieser wurde in MeOH/DCM (1:1) gelöst, mit Aktivkohle versetzt, abfiltriert und das

Filtrat bis zur Trockene eingengt.

Ausbeute: 8.7 g (52% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 305$

$R_f =$ 0.47 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH₃ 70:15:15:2)

5

4d) 3-(3,4-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-2-oxo-propionsäure

Zu einer Lösung von 8.7 g (28.6 mmol) (Z,E)-2-Acetylamino-3-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-acrylsäure-methylester in 80 mL 1,4-Dioxan wurden 40 mL 4 M HCl zugegeben und die Reaktionslösung 5 h unter Rückfluss erhitzt und dann über Nacht bei RT belassen. Man engte i.vac. ein, filtrierte das ausgefallene Produkt ab, wusch dieses mit Wasser und trocknete bei 60°C im Vakuumtrockenschrank.

10 Ausbeute: 6.6 g (93% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 250$

15 $R_f =$ 0.13 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH₃ 70:15:15:2)

4e) (R)-3-(3,4-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-2-hydroxy-propionsäure

Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer auf -35°C gekühlten Lösung von 6.6 g (26.5 mmol) 3-(3,4-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-2-oxo-propionsäure und 5.0 mL (36.0 mmol) Triethylamin in 100 mL THF innerhalb von 15 min eine Lösung von 15.0 g (46.8 mmol) (1R)-B-Chlordiisopinocampheylboran in 50 mL THF zugetropft und die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde bei 5°C mit 60 mL 1 M NaOH und 100 mL EtOAc versetzt, 15 min gerührt, die organische Phase abgetrennt und zweimal mit je 30 mL 1 M NaOH und mit 40 mL Wasser extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit halbkonz. HCl sauer gestellt und zweimal mit je 100 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und i.vac. eingengt.

25 Ausbeute: 3.4 g (51% der Theorie)

30 ESI-MS: $(M+H)^+ = 252$

$R_f =$ 0.13 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH₃ 70:15:15:2)

4f) (R)-3-(3,4-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-2-hydroxy-propion-

säure-methylester

3.4 g (13.5 mmol) (*R*)-3-(3,4-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-2-hydroxy-propionsäure wurden in 40 mL methanolischer HCl (1.3 M) gelöst und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, nahm den Rückstand in 200 mL EtOAc auf, wusch mit 15% K₂CO₃-Lösung und trocknete die organische Phase über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 2.5 g (70% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 266

10 R_f = 0.54 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH₃ 70:15:15:2)

4g) 4-(2-Oxo-1,2,4,5,-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-carboxy-2-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-ethylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurden bei 60 °C innerhalb von 10 min zu 20 mL Pyridin eine Lösung von 2.0 g (10.0 mmol) Chlorameisensäure-4-nitrophenylester in 10 mL THF zugegeben und 10 min nachgerührt. Dann wurde eine Lösung von 2.5 g (9.4 mmol) (*R*)-3-(3,4-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester in 10 mL Pyridin zugegeben, das Gemisch weitere 2.5 h bei 60°C gerührt und anschließend mit 2.5 g (10.0 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on versetzt. Die Reaktionslösung wurde 3 h bei 100 °C gerührt. Nach beendeter Umsetzung wurde das Reaktionsgemisch i.vac. eingeeengt, mit 150 mL EtOAc versetzt, die organische Phase dreimal mit je 40 mL 1 M KHSO₄-Lösung und 12 mal mit je 30 mL 15% K₂CO₃-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand in 60 mL THF gelöst, mit 250 mg LiOH in 10 mL Wasser versetzt und das Reaktionsgemisch 3 h bei RT gerührt. Man entfernte i.vac. das THF, verdünnte die wässrige Phase mit 60 mL EtOAc, filtrierte von unlöslichen Bestandteilen ab und trennte die organische Phase ab. Die wässrige Phase wurde mit 15 mL 1 M HCl sauer gestellt, dreimal mit je 50 mL EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand bei 80°C in 30 mL Isopropanol gelöst. Die Lösung ließ man über Nacht langsam abkühlen, saugte den Niederschlag ab, wusch mit Isopropanol und trocknete bei 60°C im Vakuumtrockenschrank.

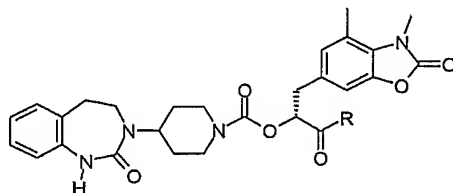
Ausbeute: 1.1 g (22% der Theorie)
 ESI-MS: $(M+H)^+ = 523$
 $R_f =$ 0.31 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH₃ 70:15:15:2)

5 4h) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester

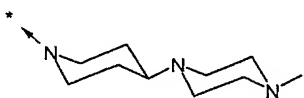
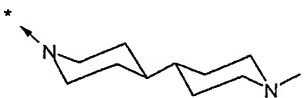
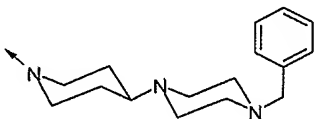
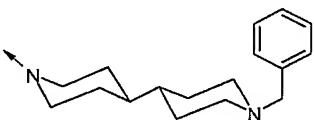
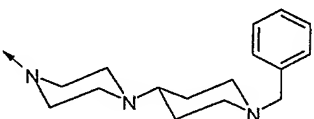
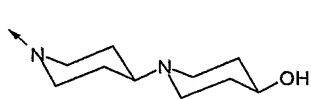
10 Eine Lösung von 80 mg (0.15 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5,-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-ethylester, 52 mg (0.16 mmol) TBTU, 24 μ L (0.17 mmol) Triethylamin und 30 mg (0.16 mmol) 1-(1-Methylpiperidin-4-yl)-piperazin in 1.5 mL DMF wurden über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde via HPLC gereinigt, die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

Ausbeute: 70 mg (66% der Theorie)
 15 ESI-MS: $(M+H)^+ = 688$
 $R_f =$ 0.36 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH₃ 70:15:15:2)

20 Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 80 mg (Beispiele 4.1 und 4.2) bzw. aus jeweils 100 mg (Beispiele 4.3 bis 4.6) 4-(2-Oxo-1,2,4,5,-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-ethylester und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:

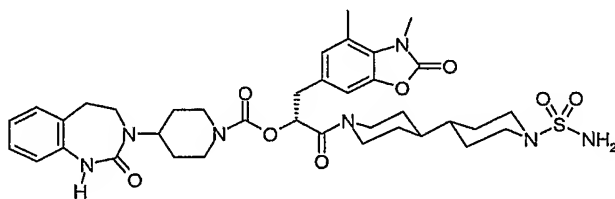


Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	R_f (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH ₃ 70:15:15:2)

4.1		62	688 [M+H] ⁺	0.32
4.2		52	687 [M+H] ⁺	0.33
4.3		44	764 [M+H] ⁺	0.43
4.4		29	763 [M+H] ⁺	0.49
4.5		44	764 [M+H] ⁺	0.38
4.6		49	689 [M+H] ⁺	0.43

Beispiel 4.7

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-
 5 (3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(1'-sulfamoyl-4,4'-
 bipiperidiny-1-yl)-ethylester



10 Eine Lösung von 75 mg (0.14 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-
 3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-carboxy-2-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benz-
 oxazol-6-yl)-ethylester, 51 mg (0.16 mmol) TBTU, 42 μ L (0.30 mmol) Triethylamin
 und 41 mg (0.14 mmol) [4,4']Bipiperidiny-1-sulfonsäureamid (eingesetzt als Hydro-

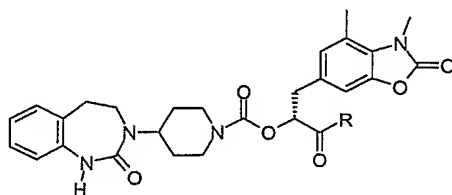
chlorid-Salz) in 2 mL DMF wurden über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde via HPLC gereinigt, die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

Ausbeute: 31 mg (29% der Theorie)

5 ESI-MS: $(M+H)^+ = 752$

Retentionszeit: 3.7 min (Methode B)

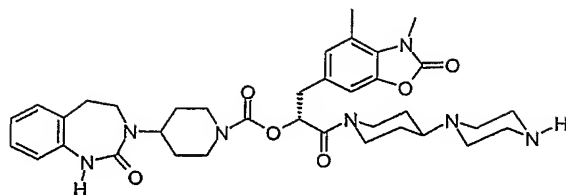
Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 83 mg 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-ethylester und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:



Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massenspektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
4.8		72	751 $[M+H]^+$	3.9 min (B)
4.9		52	714 $[M+H]^+$	2.5 min (B)

15 Beispiel 4.10

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester



60 mg (0.08 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-[4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester (Beispiel 4.3) wurden in 20 mL MeOH gelöst und mit 10 mg 10% Pd/C versetzt. Man hydrierte bei 50°C und 3 bar Wasserstoff-Druck bis zur theoretischen Aufnahme an Wasserstoff. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert, das Filtrat i.vac. bis zur Trockene eingeeengt, der Rückstand mit MeOH und Wasser versetzt und lyophilisiert.

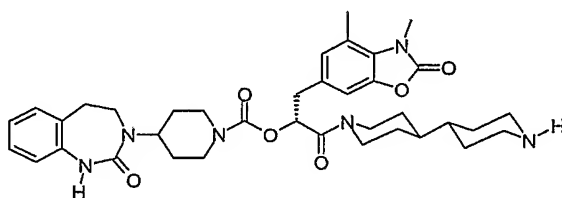
Ausbeute: 50 mg (94% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 674$

$R_f = 0.33$ (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 4.11

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-4,4'-bipiperidiny-1-yl-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester



Analog Beispiel 4.10 wurde aus 40 mg (0.05 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(1'-benzyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester (Beispiel 4.4) das Produkt erhalten.

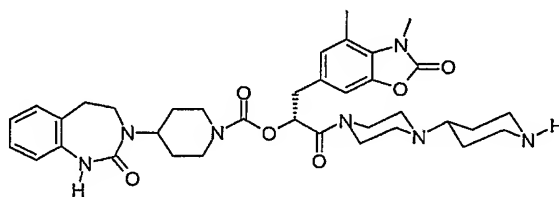
Ausbeute: 35 mg (99% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 673$

$R_f =$ 0.29 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 4.12

- 5 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester



10

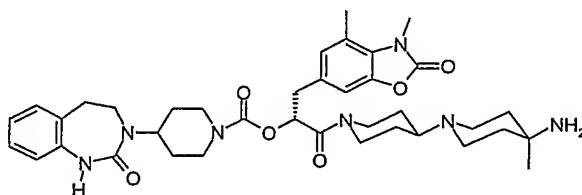
Analog Beispiel 4.10 wurde aus 60 mg (0.08 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-[4-(1-benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester (Beispiel 4.5) das Produkt erhalten.

- 15 Ausbeute: 45 mg (85% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+ = 674$
 $R_f =$ 0.22 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 4.13

20

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-4-methyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester



25

Eine Lösung von 80 mg (0.15 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-

3-yl)-piperidin-1-carbonsäure(R)-1-carboxy-2-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-ethylester, 58 mg (0.18 mmol) TBTU, 140 μ L (1.00 mmol) Triethylamin und 59 mg (0.16 mmol) (4-Methyl-[1,4']bipiperidiny-4-yl)-carbaminsäure-*tert.*-butylester in 1.8 mL DMF wurden über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde via HPLC gereinigt, die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert. Der erhaltene Rückstand wurde in 4 mL DCM gelöst, mit 0.5 mL TFA versetzt und die Reaktionslösung 5 h bei RT gerührt. Man ließ das DCM über Nacht verdunsten, versetzte den Rückstand mit 2 mL 15% K_2CO_3 -Lösung und extrahierte zweimal mit je 2 mL DCM. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 1 mL DMF aufgenommen und via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

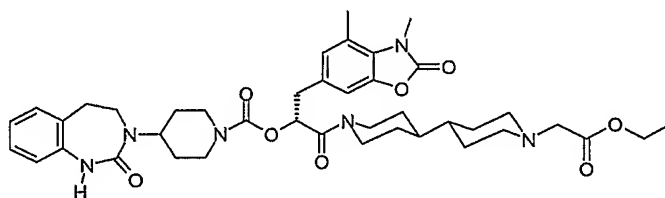
Ausbeute: 40 mg (35% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 702$

Retentionszeit (HPLC): 4.6 min (Methode A)

Beispiel 4.14

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl)-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethylester



Analog Beispiel 4h konnte aus 200 mg (0.38 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5,-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-ethylester und 110 mg (0.43 mmol) [4,4']Bipiperidiny-1-yl-essigsäureethylester das Produkt erhalten werden.

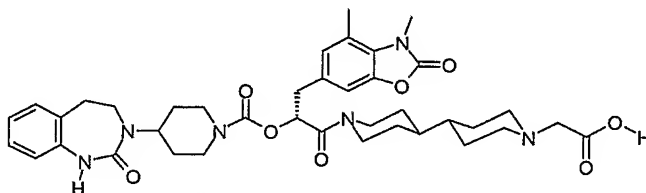
Ausbeute: 60 mg (21% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 759$

$R_f = 0.54$ (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/ NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 4.15

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(1'-
 5 carboxymethyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-
 6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester



10 Zu einer Lösung von 60 mg (0.08 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdi-
 azepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxa-
 zol-6-ylmethyl)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethylester
 (Beispiel 4.14) in 6 mL THF wurde eine Lösung von 4 mg (0.16 mmol) LiOH in 3 mL
 15 Wasser zugegeben und das Reaktionsgemisch 14 h bei RT gerührt. Man versetzte
 mit 1 M HCl bis zur sauren Reaktion, engt i.vac. ein, nahm den Rückstand in wenig
 DMF und reinigte das Rohprodukt via HPLC. Die das Produkt enthaltenden
 Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

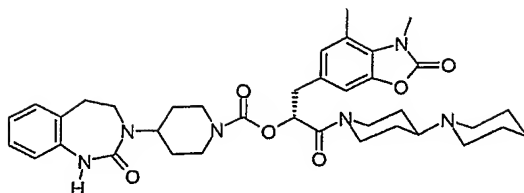
Ausbeute: 20 mg (35% der Theorie)

ESI-MS: (M-H)⁻ = 729

20 R_f = 0.43 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 4.16

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-
 25 1,4'-bipiperidiny-1'-yl-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-
 oxo-ethylester



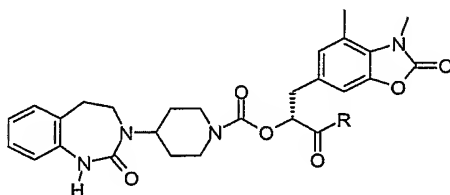
Eine Lösung von 70 mg (0.13 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5,-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-carboxy-2-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benz-oxazol-6-yl)-ethylester, 50 mg (0.16 mmol) TBTU, 25 μ L (0.18 mmol) Triethylamin und 59 mg (0.16 mmol) [1,4']BipiperidinyI in 1.0 mL DMF wurden über Nacht bei RT geschüttelt. Die Reaktionsmischung wurde ohne weitere Aufarbeitung via HPLC gereinigt, die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

Ausbeute: 68 mg (75% der Theorie)

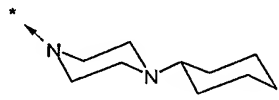
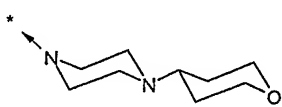
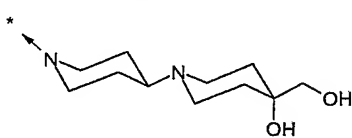
ESI-MS: $(M+H)^+ = 673$

$R_f = 0.78$ (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/ NH_3 70:15:15:2)

Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 70 mg 4-(2-Oxo-1,2,4,5,-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-carboxy-2-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-ethylester und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:



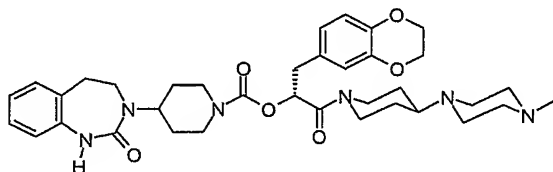
Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	R_f (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/ NH_3 70:15:15:2)
4.17		37	714 $[M+H]^+$	0.32

4.18		50	673 [M+H] ⁺	0.65
4.19		77	675 [M+H] ⁺	0.63
4.20 ^a		31	719 [M+H] ⁺	0.49

^a Verwendung von 4 eq. an Triethylamin, da Aminkomponente als Bis-Hydrochlorid-Salz eingesetzt wurde

5 Beispiel 5

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester



5a) (*Z,E*)-2-Acetylamino-3-(2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-yl)-acrylsäure

Eine Suspension von 15.0 g (91.4 mmol) 2,3-Dihydro-1,4-benzdioxin-6-carbaldehyd, 16.0 g (137 mmol) *N*-Acetylglycin und 11.2 g (137 mmol) NaOAc in 50 mL Acetanhydrid wurde im Ölbad 4 h auf 120°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden langsam 35 mL Wasser zugegeben und das Reaktionsgemisch für 1 h bei 80°C nachgerührt. Die abgekühlte Lösung wurde auf 350 mL Wasser gegossen und mit 150 mL Toluol versetzt. Weitere 200 mL Wasser wurden zugesetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase erneut mit Toluol extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 500 mL DCM versetzt und die Phasen erneut getrennt. Nach längerem Stehen bei RT fiel aus der wässrigen Phase ein Niederschlag aus, der abfiltriert und getrocknet wurde.

Die organische Phase wurde auf ca. 100 mL eingeeengt und bei RT belassen. Der ausgefallene Niederschlag wurde ebenfalls filtriert und getrocknet. Beide Produktfraktionen wurden vereinigt.

Ausbeute: 9.3 g (38% der Theorie)

5 ESI-MS: $(M+H)^+ = 264$

5b) 3-(2,3-Dihydro-1,4-benzdioxin-6-yl)-2-oxo-propionsäure

10 Zu einer siedenden Lösung 9.25 g (35.1 mmol) (Z,E)-2-Acetylamino-3-(2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-yl)-acrylsäure in 100 mL Isopropanol wurden 110 mL 4 M HCl zugegeben, das Reaktionsgemisch 2 h unter Rückfluss erhitzt, mit weiteren 40 mL 4 M HCl versetzt, weitere 4 h unter Rückfluss erhitzt und über Nacht bei RT belassen. Der ausgefallene Niederschlag wurde filtriert und bei 60°C getrocknet. Das Produkt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 4.6 g (59% der Theorie)

15 ESI-MS: $(M-H)^- = 221$

5c) (R)-3-(2,3-Dihydro-1,4-benzdioxin-6-yl)-2-hydroxy-propionsäure

20 Zu einer auf -35°C gekühlten Lösung von 4.6 g (20.7 mmol) 3-(2,3-Dihydro-1,4-benzdioxin-6-yl)-2-oxo-propionsäure und 3.14 mL (23.0 mmol) Triethylamin in 150 mL THF wurden innerhalb von 30 min eine Lösung von 12.4 g (23.0 mmol) (1R)-B-Chlordiisopinocampheylboran in 50 mL THF zugetropft und das Reaktionsgemisch 1 h bei dieser Temperatur und 4 h bei RT gehalten. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde erneut mit einer Lösung von 5.0 g (9.3 mmol) (1R)-B-Chlordiisopinocampheylboran in 50 mL THF versetzt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. THF wurde i.vac. entfernt und das Rohprodukt (2.0 g) ohne Reinigung weiter umgesetzt.

ESI-MS: $(M+H)^+ = 225$

Retentionszeit (HPLC): 5.1 min (Methode A)

30 5d) (R)-3-(2,3-Dihydro-1,4-benzdioxin-6-yl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester

2.0 g des Rohproduktes aus Beispiel 5c wurden in 150 mL methanolischer HCl (1.25 M) gelöst und das Reaktionsgemisch für 70 h bei RT gerührt. Man entfernte das Lösungsmittel i.vac., nahm den Rückstand in 50 mL EtOAc und 50 mL gesättigter

K₂CO₃-Lösung auf, trennte die organische Phase ab und entfernte das Lösungsmittel. Das Rohprodukt wurde anschließend via HPLC gereinigt.

Ausbeute: 0.23 g (5% der Theorie über 2 Stufen)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 239

5 Retentionszeit (HPLC): 6.0 min (Methode A)

5e) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-yl)-ethylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer Lösung von 230 mg (0.97 mmol) (S)-3-(2,3-Dihydro-1,4-benzdioxin-6-yl)-2-hydroxy-propionsäure-methylester in 25 mL THF bei 0°C 55 mg (55% in Mineralöl, 1.2 mmol) Natriumhydrid zugegeben, das Reaktionsgemisch 30 min gerührt, dann mit 424 mg (0.97 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonylchlorid versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde i.vac. zur Trockene eingeeengt und der Rückstand mit 20 mL EtOAc und 20 mL 10% Zitronensäurelösung versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige erneut mit 20 mL EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 15% K₂CO₃-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde abgetrennt, mit 4 M HCL versetzt, der entstandene Niederschlag abgesaugt und getrocknet.

20 Ausbeute: 35 mg (7% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 496

Retentionszeit (HPLC): 7.3 min (Methode A)

25 5f) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

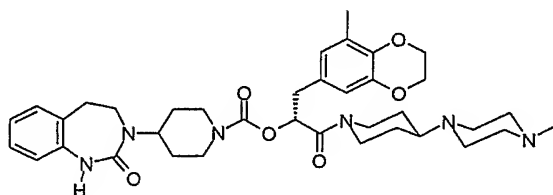
Eine Lösung von 35 mg (0.07 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-yl)-ethylester, 25 mg (0.08 mmol) TBTU, 11 µL (0.08 mmol) Triethylamin und 14 mg (0.08 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin in 1 mL DMF wurden über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde via HPLC gereinigt, die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

Ausbeute: 30 mg (64% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 661$
 Retentionszeit (HPLC): 5.4 min (Methode A)

Beispiel 6

5 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester



6a) 3,4-Dihydroxy-5-methyl-benzoesäure

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 50.0 g (0.25 mol) 3,4-Dimethoxy-5-methylbenzoesäure und 170 g Pyridin-Hydrochlorid 2 h bei 160°C Badtemperatur gerührt.

15 Das Reaktionsgemisch wurde auf 1 L Zitronensäurelösung gegossen und mit 1 L EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit 1 L Wasser gewaschen, getrocknet und i.vac. eingengt.

Ausbeute: 38.5 g (90% der Theorie)

ESI-MS: $(M-H)^- = 167$

20 Retentionszeit (HPLC): 4.2 min (Methode A)

6b) 3,4-Dihydroxy-5-methyl-benzoesäure-methylester

Eine Lösung von 41.5 g (0.25 mol) 3,4-Dihydroxy-5-methyl-benzoesäure in 500 mL methanolischer HCl (1.25 M) wurde über Nacht bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, versetzte den Rückstand mit DIPE, filtrierte den Niederschlag ab und trocknete diesen im Vakuumtrockenschrank.

Ausbeute: 36.0 g (80% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 183$

Retentionszeit (HPLC): 5.9 min (Methode A)

6c) 8-Methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-carbonsäure-methylester

Ein Gemisch aus 34.0 g (0.19 mol) 3,4-Dihydroxy-5-methyl-benzoesäure-methylester, 77.12 g (0.56 mol) K_2CO_3 und 32.1 mL (0.37 mol) Dibromethan in 500 mL Acetonitril wurde 6 h unter Rückfluss erhitzt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit 100 mL Acetonitril gewaschen und das Filtrat i.vac. zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde mit 500 mL Wasser und 500 mL EtOAc versetzt, die Phasen getrennt, die organische Phase getrocknet und i.vac. bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde mit 120 mL DIPE versetzt, der Niederschlag abgesaugt, mit 50 mL DIPE gewaschen und getrocknet.

10 Ausbeute: 32.5 g (84% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+ = 209$
Retentionszeit (HPLC): 4.2 min (Methode B)

6d) 8-Methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-carbonsäure

15 Zu einer Lösung von 33.60 g (0.16 mol) 8-Methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-carbonsäuremethylester in 200 mL THF wurde eine Lösung von 6.65 g (0.28 mol) LiOH in 100 mL Wasser zudosiert und die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurden 150 mL 6 M NaOH zugegeben und weitere 2 h bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i.vac eingengt, der Rückstand mit THF versetzt, unter Eiskühlung mit konz. HCl sauer gestellt, der Niederschlag abfiltriert, dieser mit 150 mL Wasser gewaschen und bei 60°C im Umlufttrockenschrank getrocknet.

20 Ausbeute: 31.1 g (99% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+ = 195$
25 Retentionszeit (HPLC): 3.3 min (Methode B)

6e) (8-Methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-yl)-methanol

Eine Lösung von 31.0 g (0.16 mol) 8-Methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-carbonsäure in 500 mL THF wurde mit 29.2 g (0.18 mol) CDI versetzt, 2 h bei 40°C gerührt und diese dann zu einer Lösung aus 18.14 g (0.48 mol) Natriumborhydrid in 200 mL Wasser bei ca. 20°C zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde 2 h bei RT gerührt, dann unter Kühlung mit halbkonz. HCl angesäuert, mit 300 mL Wasser und 600 mL EtOAc versetzt, die Phasen getrennt und die organische Phase getrocknet. Nach

Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, PE/EtOAc 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 25.8 g (90% der Theorie)

ESI-MS: $(M-H_2O+H)^+ = 163$

5 $R_f =$ 0.55 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1)

6f) 8-Methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-carbaldehyd

10 Zu einer Lösung von 25.8 g (0.14 mol) (8-Methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-yl)-methanol in 300 mL DCM wurde unter Eisbadkühlung portionenweise 73.9 g (0.85 mol) Mangandioxid zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt. Man filtrierte den Niederschlag ab, wusch mit 100 mL DCM nach und engte das Filtrat i.vac. zur Trockene ein.

Ausbeute: 23.6 g (93% der Theorie)

ESI-MS: $(2M+Na)^+ = 179$

15 $R_f =$ 0.75 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1)

6g) (Z,E)-2-Acetylamino-3-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-yl)-acrylsäure

20 Ein Gemisch aus 15.0 g (0.08 mol) 8-Methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-carbaldehyd, 14.9 g (0.13 mol) N-Acetylglycin und 10.4 g (0.13 mol) NaOAc in 60 mL Acetanhydrid wurde 5 h bei 120°C Badtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 60 °C gekühlt und tropfenweise mit 40 mL Wasser versetzt, anschließend erneut 1.5 h auf 80°C erwärmt. Die Reaktionslösung wurde auf 200 mL Wasser und 100 mL Toluol gegossen, mit 200 mL EtOAc versetzt, 30 min bei RT gerührt, der Niederschlag abgesaugt, dieser mit 100 mL EtOAc gewaschen und getrocknet.

25 Ausbeute: 11.0g (47% der Theorie)

ESI-MS: $(M-H)^- = 276$

$R_f =$ 0.1 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 80:20:2)

6h) 3-(8-Methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-yl)-2-oxo-propionsäure

30 Zu einer Lösung von 11.0 g (39.7 mmol) (Z,E)-2-Acetylamino-3-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-yl)-acrylsäure in 120 mL 1,4-Dioxan wurden 60 mL 4 M HCl zudosiert und die Reaktionslösung 2 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde i.vac eingeeengt, der Rückstand mit 100 mL Wasser versetzt, der Niederschlag abfil-

triert, mit Wasser gewaschen und bei 50°C im Vakuumtrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 9.2 g (98% der Theorie)

ESI-MS: $(M-H)^- = 235$

Retentionszeit (HPLC): 3.5 min (Methode B)

5

6i) (R)-2-Hydroxy-3-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-yl)-propionsäure

Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer auf -35°C gekühlten Lösung von 9.2 g (38.9 mmol) 3-(8-Methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-yl)-2-oxo-propionsäure und 5.4 mL (39.0 mmol) Triethylamin in 100 mL THF innerhalb von 15 min eine Lösung von 15.1 g (47.0 mmol) (1R)-B-Chlordiisopinocampheylboran in 50 mL THF zugetropft und das Reaktionsgemisch 1 h bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionslösung i.vac. eingeeengt, mit 200 mL 1 M NaOH und 150 mL TBME versetzt, nachgerührt, die wässrige Phase abgetrennt, diese mit 2 M HCl angesäuert und zweimal mit je 250 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet, über Aktivkohle abfiltriert und i.vac. eingeeengt

Ausbeute: quantitativ

ESI-MS: $(M-H)^- = 237$

Retentionszeit (HPLC): 2.8 min (Methode B)

20 6j) (R)-2-Hydroxy-3-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-yl)-propionsäure-methylester

11.3 g (47.4 mmol) (R)-2-Hydroxy-3-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-yl)-propionsäure wurden in 250 mL methanolischer HCl (1.3 M) gelöst, über Nacht bei RT gerührt und dann i.vac. eingeeengt. Das Produkt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 10.3 g (86% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 253$

Retentionszeit (HPLC): 3.4 min (Methode B)

30 6k) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(methoxycarbonyl-2-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-yl)-ethyl-ester

Unter Stickstoffatmosphäre wurde zu einer Lösung von 2.7 g (21.8 mmol) Dimethyl-

aminopyridin in 20 mL Pyridin unter Eisbadkühlung 4.0 g (19.8 mmol) Chlorameisensäure-4-nitrophenylester in 10 mL THF zugetropft, das Kältebad entfernt und 30 min bei RT gerührt. Unter erneuter Kühlung auf 0°C wurden 5.0 g (19.8 mmol) (R)-2-Hydroxy-3-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-yl)-propionsäuremethylester in 10 mL Pyridin zugegeben, das Kältebad entfernt und 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 5.3 g (21.8 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on versetzt und 20 h bei RT gerührt. Nach beendeter Umsetzung wurde das Reaktionsgemisch i.vac. eingengt, mit 150 mL EtOAc versetzt, die organische Phase mit 1 M KHSO₄- und gesättigter K₂CO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 5.2 g (50% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 524

Retentionszeit (HPLC): 4.4 min (Methode B)

6l) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-yl)-ethylester

Zu einer Lösung von 2.2 g (4.2 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(methoxycarbonyl-2-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-yl)-ethylester in 50 mL THF wurden 151 mg (6.3 mmol) LiOH in 50 mL Wasser zudosiert und das Reaktionsgemisch 2 h bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde i.vac. zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde mit 100 mL Wasser und 100 mL EtOAc versetzt, die wässrige Phase abgetrennt, mit 2 M HCl sauer gestellt, mit 200 mL EtOAc extrahiert und die organische Phase getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand i.vac. zur Trockene eingengt und ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 1.9 g (86% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 510

Retentionszeit (HPLC): 3.9 min (Methode A)

6m) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

Eine Lösung von 80 mg (0.16 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-carboxy-2-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-yl)-ethylester, 51 mg (0.16 mmol) TBTU, 42 μ L (0.30 mmol) Triethylamin und 29 mg (0.16 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin in 1 mL DMF wurde über Nacht bei
 5 RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde via HPLC gereinigt, die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

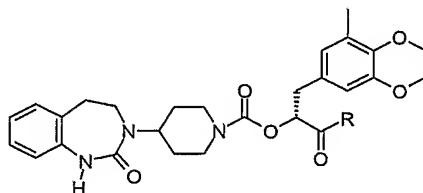
Ausbeute: 60 mg (57% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 675$

Retentionszeit (HPLC): 5.0 min (Methode A)

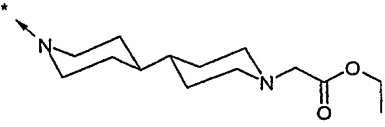
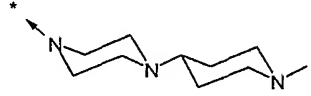
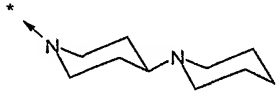
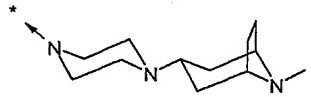
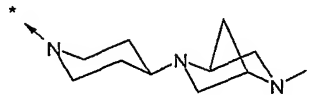
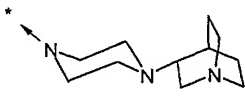
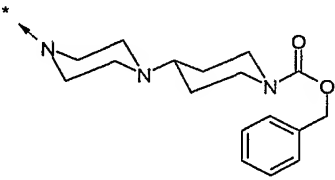
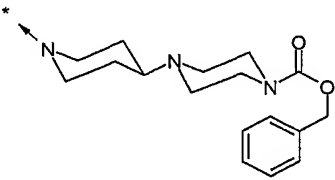
10

Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 80 mg 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-carboxy-2-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-yl)-ethylester und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:



15

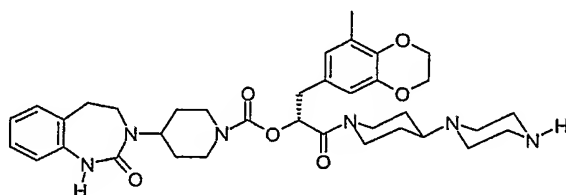
Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
6.1		72	674 $[M+H]^+$	5.4 min (A)
6.2		68	676 $[M+H]^+$	5.2 min (A)
6.3		67	662 $[M+H]^+$	5.2 min (A)
6.4		69	689 $[M+H]^+$	5.2 min (A)

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
6.5		44	746 [M+H] ⁺	5.6 min (A)
6.6		68	675 [M+H] ⁺	4.6 min (A)
6.7		77	660 [M+H] ⁺	5.4 min (A)
6.8		65	701 [M+H] ⁺	2.7 min (B)
6.9		74	687 [M+H] ⁺	3.0 min (B)
6.10		20	687 [M+H] ⁺	4.2 min (B)
6.11		72	795 [M+H] ⁺	6.1 min (A)
6.12		33	795 [M+H] ⁺	6.0 min (A)

Beispiel 6.13

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-

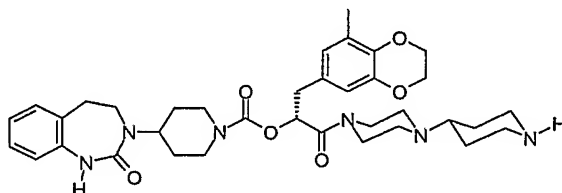
yl)-ethylester



- 5 35 mg (0.04 mmol) 4-(1-((R)-3-(8-Methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-yl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl)-piperidin-4-yl)-piperazin-1-carbonsäurebenzylester (Beispiel 6.12) wurden in 10 mL MeOH gelöst und mit 50 mg 10% Pd/C versetzt. Man hydrierte bei 50°C und 3 bar Wasserstoff-Druck bis zur theoretischen Aufnahme an Wasserstoff (3 h).
- 10 Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert, das Filtrat i.vac. zur Trockene eingengt, der Rückstand in 2 mL DMF aufgenommen und via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.
- Ausbeute: 15 mg (52% der Theorie)
- ESI-MS: $(M+H)^+ = 661$
- 15 Retentionszeit (HPLC): 2.8 min (Methode A)

Beispiel 6.14

- 20 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester



- 25 Analog Beispiel 6.13 wurde aus 85 mg (0.11 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-[4-(1-benzyloxy-carbonyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-

ethylester (Beispiel 6.11) das Produkt erhalten.

Ausbeute: 50 mg (52% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 661$

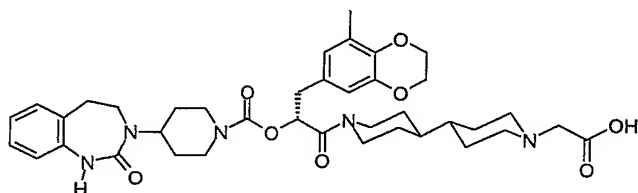
Retentionszeit (HPLC): 2.6 min (Methode A)

5

Beispiel 6.15

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-yl-methyl)-2-oxo-ethylester

10



Zu einer Lösung von 28 mg (0.04 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethyl-ester (Beispiel 6.5) in 0.5 mL THF wurde eine Lösung von 1.4 mg (0.06 mmol) LiOH in 0.5 mL Wasser gegeben und die Reaktionslösung für 3 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde ohne weitere Aufarbeitung via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

15

20

Ausbeute: 23 mg (85% der Theorie)

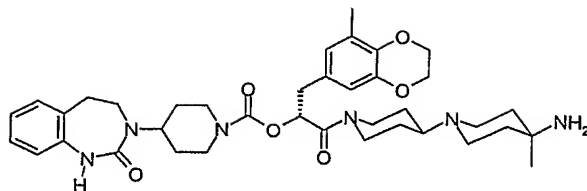
ESI-MS: $(M+H)^+ = 718$

Retentionszeit (HPLC): 3.2 min (Methode B)

25 Beispiel 6.16

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-4-methyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-yl-methyl)-2-oxo-ethylester

30



Analog Beispiel 3.2 wurde aus 80 mg (0.16 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-carboxy-2-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-yl)-ethylester und 59 mg (0.16 mmol) (4-Methyl-[1,4']bipiperidiny-4-yl)-carbaminsäure-*tert.*-butylester (eingesetzt als Bis-Hydrochlorid Salz) das Produkt erhalten.

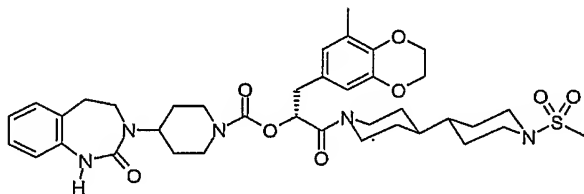
Ausbeute: 50 mg (43% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 689$

10 Retentionszeit (HPLC): 4.9 min (Methode A)

Beispiel 6.17

15 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-yl-methyl)-2-oxo-ethylester



20 Analog Beispiel 6m wurde aus 80 mg (0.16 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-carboxy-2-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-yl)-ethylester und 39 mg (0.16 mmol) 1-Methansulfonyl-[4,4']bipiperidiny das Produkt erhalten.

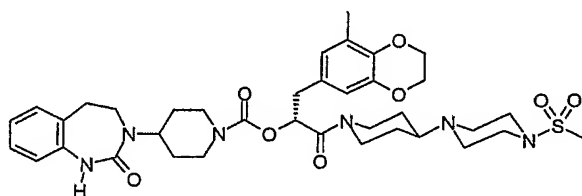
Ausbeute: 90 mg (78% der Theorie)

25 ESI-MS: $(M+H)^+ = 738$

Retentionszeit (HPLC): 4.2 min (Methode B)

Beispiel 6.18

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-[4-(4-methansulfonyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester



Analog Beispiel 6m wurde aus 80 mg (0.16 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-carboxy-2-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-yl)-ethylester und 40 mg 1-Methansulfonyl-4-piperidin-4-yl-piperazin das Produkt erhalten.

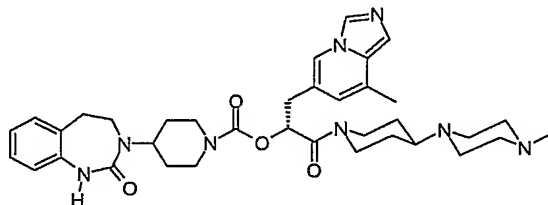
Ausbeute: 52 mg (45% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 739$

Retentionszeit (HPLC): 3.1 min (Methode B)

Beispiel 7

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(8-methyl-imidazo[1,5-*a*]pyridin-6-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester



7a) (*Z,E*)-2-Acetylamino-3-(6-amino-5-methyl-pyridin-3-yl)-acrylsäuremethylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer Mischung aus 33.6 g (180 mmol) 5-Brom-3-methyl-pyridin-2-ylamin, 28.9 g (198 mmol) 2-Acetylamino-acrylsäure-

methylester, 4.42 g (14.4 mmol) Tri-*o*-tolyl-phosphan und 30.9 mL (180 mmol) Ethyldiisopropylamin in 500 mL Butyronitril 6.58 g (7.19 mmol) Tris-(dibenzyliden-aceton)-Palladium gegeben und das Reaktionsgemisch 17 h auf 110°C erhitzt. Die Reaktionslösung wurde i.vac. eingeeengt und der Rückstand mit ca. 500 mL Wasser verrührt. Der Niederschlag wurde filtriert, aus Acetonitril umkristallisiert und getrocknet. Die wässrige Mutterlauge wurde eingeeengt und der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1) gereinigt. Die das Produkt enthaltenen Fraktionen wurden eingeeengt, der Rückstand mit wenig Acetonitril verrieben, filtriert, getrocknet und mit obiger Produktfraktion vereinigt.

10 Ausbeute: 16.6 g (37% der Theorie)
ESI-MS: (M+H)⁺ = 250
R_f = 0.46 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

7b) 3-(6-Amino-5-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-propionsäure

15 Zu einer Lösung von 15.57 g (62.46 mmol) (Z,E)-2-Acetylamino-3-(6-amino-5-methyl-pyridin-3-yl)-acrylsäuremethylester in 250 mL 1,4-Dioxan wurden 230 mL 4 M HCl gegeben, das Reaktionsgemisch für 1.5 h unter Rückfluss erhitzt und weitere 16 h bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, verrieb den Rückstand mit EtOAc/DIPE (1:1), filtrierte und trocknete im Umlufttrockenschrank. Das Produkt fiel als Hydrochlorid-Salz an.

20 Ausbeute: 14.4 g (100% der Theorie)
ESI-MS: (M+H)⁺ = 195
Retentionszeit (HPLC): 2.7 min (Methode A)

25 7c) (R)-3-(6-Amino-5-methyl-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester

Unter Argonatmosphäre wurde eine Mischung aus 13.8 g (59.9 mmol) 3-(6-Amino-5-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-propionsäure und 17.5 mL (125.7 mmol) Triethylamin in 140 mL THF auf -35°C gekühlt. Dann wurde eine Lösung von 40.3 g (126 mmol) (1R)-B-Chlordiisopinocampheylboran in 210 mL THF so zugetropft, dass die Reaktionstemperatur zwischen -35°C und -25°C blieb; man hielt das Reaktionsgemisch 3 h bei dieser Temperatur ehe man bei 0-5°C mit 150 mL 1 M NaOH versetzte und 2 h bei RT nachrührte. Man versetzte mit 200 mL TBME, trennte die organische Phase ab und säuerte diese mit 200 mL 2 M HCl an. Die wässrige Phase wurde abgetrennt,

eingeeengt, der Rückstand in THF/MeOH (1:1) aufgenommen, filtriert und das Filtrat anschließend eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt (12.5 g) wurde in 300 mL MeOH gelöst, unter Eiskühlung tropfenweise mit 4.3 mL (59.3 mmol) SOCl_2 versetzt und weitere 2 h bei RT gerührt. Man engte i.vac ein und reinigte den Rückstand
5 chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/ NH_3 90:10:1).

Ausbeute: 5.62 g (45% der Theorie)

ESI-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 211$

Retentionszeit (HPLC): 2.4 min (Methode A)

10 7d) (R)-2-Hydroxy-3-(8-methyl-imidazo[1,5-a]pyridin-6-yl)-propionsäuremethylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurde eine Lösung von 800 mg (3.81 mmol) (R)-3-(6-Amino-5-methyl-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester und 1.6 mL (12.6 mmol, 50% in Wasser) Chloracetaldehyd in 16 mL MeOH 2 h unter Rückfluss erhitzt.

15 Man engte i.vac. ein, nahm den Rückstand in 100 mL DCM auf, extrahierte mit 10 mL gesättigter NaHCO_3 -Lösung, trennte die organische Phase ab und trocknete diese über Na_2SO_4 . Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Alox, DCM/MeOH 40:1) gereinigt.

Ausbeute: 610 mg (68% der Theorie)

20 ESI-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 235$

$R_f =$ 0.57 (Polygram-Alox, DCM/MeOH 25:1)

7e) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-methoxycarbonyl-2-(8-methyl-imidazo[1,5-a]pyridin-6-yl)-ethylester

25 Analog Beispiel 6k konnte aus 685 mg (2.92 mmol) (R)-2-Hydroxy-3-(8-methyl-imidazo[1,5-a]pyridin-6-yl)-propionsäuremethylester und 800 mg (3.26 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on das Produkt erhalten werden, welches durch Chromatographie (erste Reinigung: Alox, Gradient DCM/MeOH 50:1 zu 40:1; zweite Reinigung: Kieselgel, DCM/MeOH 15:1) gereinigt wurde.

30 Ausbeute: 570 mg (39% der Theorie)

ESI-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 506$

7f) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-

(R)-1-carboxy-2-(8-methyl-imidazo[1,5-a]pyridin-6-yl)-ethylester

Zu einer Lösung von 560 mg (1.11 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-methoxycarbonyl-2-(8-methyl-imidazo[1,5-a]pyridin-6-yl)-ethylester in 20 mL THF wurde eine Lösung von 40.0 mg (1.67 mmol) LiOH in 15 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, nahm den Rückstand in 30 mL Wasser auf und säuerte mit AcOH an. Der Niederschlag wurde filtriert und getrocknet.

Ausbeute: 700 mg (100% der Theorie, Produkt enthielt AcOH)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 492$

10

7g) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(8-methyl-imidazo[1,5-a]pyridin-6-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

Eine Lösung von 115 mg (0.18 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(8-methyl-imidazo[1,5-a]pyridin-6-yl)-ethylester, 70 mg (0.22 mmol) TBTU und 40 μ L (0.29 mmol) Triethylamin in 10 mL THF und 1 mL DMF wurde 1 h bei RT gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von 50 mg (0.27 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde erneut mit 70 mg TBTU und 50 mg 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin versetzt, weitere 65 h bei RT gerührt und erneut mit 70 mg TBTU, 50 mg 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin, 40 μ L Triethylamin und 1 mL DMF versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurden 10 mL halbgesättigte NaHCO_3 -Lösung gegeben, zweimal mit je 30 mL EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

25

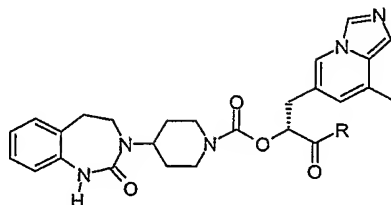
Ausbeute: 49 mg (29% der Theorie)

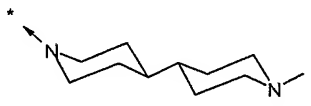
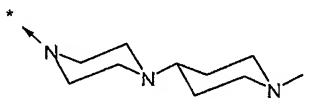
ESI-MS: $(M+H)^+ = 657$

30 Retentionszeit (HPLC): 2.0 min (Methode B)

Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 115 mg 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(8-methyl-

imidazo[1,5-a]pyridin-6-yl)-ethylester und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:



Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
7.1		33	656 [M+H] ⁺	2.2 min (B)
7.2		41	657 [M+H] ⁺	1.9 min (B)

5

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung pharmazeutischer Anwendungsformen, die als Wirkstoff eine beliebige Verbindung der allgemeinen Formel (I) enthalten:

10 Beispiel I

Kapseln zur Pulverinhalation mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

15 1 Kapsel zur Pulverinhalation enthält:

Wirkstoff	1.0 mg
Milchzucker	20.0 mg
Hartgelatinekapseln	<u>50.0 mg</u>
	71.0 mg

20

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff wird auf die für Inhalativa erforderliche Korngröße gemahlen. Der gemahlene Wirkstoff wird mit dem Milchzucker homogen gemischt. Die Mischung wird in Hartgelatine kapseln abgefüllt.

5 Beispiel II

Inhalationslösung für Respimat® mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

10 1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0	mg
Benzalkoniumchlorid	0.002	mg
Dinatriumedetat	0.0075	mg
Wasser gereinigt ad	15.0	µl

15

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst und in Respimat®-Kartuschen abgefüllt.

20 Beispiel III

Inhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

25 1 Fläschchen enthält:

Wirkstoff	0.1	g
Natriumchlorid	0.18	g
Benzalkoniumchlorid	0.002	g
Wasser gereinigt ad	20.0	ml

30

Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst.

Beispiel IVTreibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff

5 Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0 mg
Lecithin	0.1 %
Treibgas ad	50.0 µl

10

Herstellungsverfahren:

Der mikronisierte Wirkstoff wird in dem Gemisch aus Lecithin und Treibgas homogen suspendiert. Die Suspension wird in einen Druckbehälter mit Dosierventil abgefüllt.

15 Beispiel VNasalspray mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

20	Wirkstoff	1.0	mg
	Natriumchlorid	0.9	mg
	Benzalkoniumchlorid	0.025	mg
	Dinatriumedetat	0.05	mg
	Wasser gereinigt ad	0.1	ml

25

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in Wasser gelöst und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

30 Beispiel VIInjektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 5 ml

Zusammensetzung:

	Wirksubstanz	5 mg
	Glucose	250 mg
	Human-Serum-Albumin	10 mg
5	Glykofurol	250 mg
	Wasser für Injektionszwecke ad	5 ml

Herstellung:

10 Glykofurol und Glucose in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

Beispiel VII

15 Injektionslösung mit 100 mg Wirksubstanz pro 20 ml

Zusammensetzung:

	Wirksubstanz	100 mg
	Monokaliumdihydrogenphosphat = KH_2PO_4	12 mg
20	Dinatriumhydrogenphosphat = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2 mg
	Natriumchlorid	180 mg
	Human-Serum-Albumin	50 mg
	Polysorbat 80	20 mg
	Wasser für Injektionszwecke ad	10 ml

25

Herstellung:

30 Polysorbat 80, Natriumchlorid, Monokaliumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel VIII

Lyophilisat mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

	Wirksubstanz	10 mg
5	Mannit	300 mg
	Human-Serum-Albumin	20 mg
	Wasser für Injektionszwecke ad	2 ml

Herstellung:

- 10 Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfi) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfi auf Ansatzvolumen auffüllen; in Vials abfüllen; gefriertrocknen.

Lösungsmittel für Lyophilisat:

15	Polysorbat 80 = Tween 80	20 mg
	Mannit	200 mg
	Wasser für Injektionszwecke ad	10 ml

Herstellung:

- 20 Polysorbat 80 und Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfi) auflösen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel IX

- 25 Tabletten mit 20 mg Wirksubstanz
-

Zusammensetzung:

	Wirksubstanz	20 mg
	Lactose	120 mg
30	Maisstärke	40 mg
	Magnesiumstearat	2 mg
	Povidon K 25	18 mg

Herstellung:

Wirksubstanz, Lactose und Maisstärke homogen mischen; mit einer wässrigen Lösung von Povidon granulieren; mit Magnesiumstearat mischen; auf einer Tablettenpresse abpressen; Tablettengewicht 200 mg.

5

Beispiel X

Kapseln mit 20 mg Wirksubstanz

10 Zusammensetzung:

Wirksubstanz	20 mg
Maisstärke	80 mg
Kieselsäure, hochdispers	5 mg
Magnesiumstearat	2.5 mg

15

Herstellung:

Wirksubstanz, Maisstärke und Kieselsäure homogen mischen; mit Magnesiumstearat mischen; Mischung auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine-Kapseln Größe 3 abfüllen.

20

Beispiel XI

Zäpfchen mit 50 mg Wirksubstanz

25 Zusammensetzung:

Wirksubstanz	50 mg
Hartfett (Adeps solidus) q.s. ad	1700 mg

Herstellung:

30 Hartfett bei ca. 38°C aufschmelzen; gemahlene Wirksubstanz im geschmolzenen Hartfett homogen dispergieren; nach Abkühlen auf ca. 35°C in vorgekühlte Formen ausgießen.

Beispiel XII

Injektionslösung mit 10 mg Wirksubstanz pro 1 mL

5 Zusammensetzung:

Wirksubstanz	10 mg
Mannitol	50 mg
Human-Serum-Albumin	10 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	1 ml

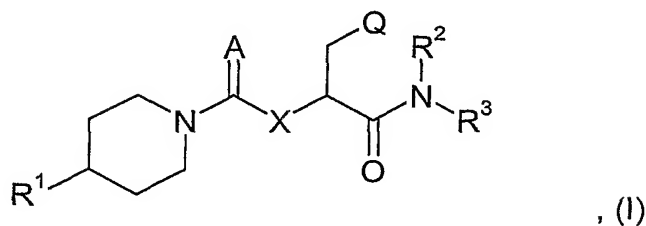
10

Herstellung:

Mannitol in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

Patentansprüche

- 5 1. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel



in der

- 10 A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

- 15 Q ein über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundener Heterocyclus bestehend aus zwei oder drei jeweils 4- bis 8-gliedrigen, unabhängig voneinander gesättigten, teilweise ungesättigten oder vollständig ungesättigten, kondensierten Ringen,

wobei der Heterocyclus insgesamt ein bis fünf Heteroatome unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe O, N und S aufweist,

- 20 ein oder zwei Carbonylgruppen als Ringglieder enthalten kann und

- jedes gesättigte Stickstoffatom als Ringglied des Heterocyclus durch die Gruppe R^a und ein oder zwei Kohlenstoffatome als Ringglieder des Heterocyclus durch die Gruppe R^b substituiert sein können,
- 25

R¹ einen gesättigten, einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza-, Oxaza-, Thiaza-, Thiadiaz- oder S,S-Dioxido-thiadiaz- Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom mit dem Piperidinring in Formel I verknüpft sind oder

über zwei Kohlenstoffatome, über ein Kohlenstoff- und ein Stickstoffatom, über ein Kohlenstoff- und ein Sauerstoffatom oder über ein Kohlenstoff- und ein Schwefelatom mit dem Piperidinring in Formel I spirocyclisch verknüpft sind,

eine oder zwei Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppen benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

an einem der Stickstoffatome durch eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₆-Alkenyl- oder C₃₋₆-Alkenylgruppe substituiert sein können,

an einem oder an zwei Kohlenstoffatomen durch eine C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl- oder C₂₋₆-Alkynylgruppe, durch eine Phenyl-, Phenylmethyl-, Naphthyl-, Biphenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-pyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-(C₁₋₃-Alkyl)-imidazolylgruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Diazin-, 1,3-Oxazol-, Thienyl-, Furan-, Thiazol-, Pyrrol-, N-C₁₋₃-Alkyl-pyrrol- oder Chinolin-Ring, mit einem am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₆-Alkenyl- oder C₃₋₆-Alkynylgruppe substituierten 1H-Chinolin-2-on-Ring oder mit einem Imidazol- oder N-C₁₋₃-Alkyl-imidazol-Ring kondensiert sein kann oder auch zwei olefinische Doppelbindungen eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen jeweils mit einem Phenyl- oder Pyridinring kondensiert sein können,

wobei die in R¹ enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-C₁₋₃-Alkyl-pyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-C₁₋₃-Alkyl-imidazolylgruppen sowie benzo-,

thieno-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Halogenatome, C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl-, C₂₋₆-Alkinyl-, Cyclo-C₃₋₇-alkyl-, Cyclo-C₃₋₇-alkenyl-, Cyano-, Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl-, Hydroxy-C₃₋₆-alkenyl-, Hydroxy-C₃₋₆-alkinyl-, C₁₋₆-Alkoxy-, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-, C₁₋₆-Alkoxy-C₃₋₆-alkenyl-, C₁₋₆-Alkoxy-C₃₋₆-alkinyl-, C₃₋₆-Alkenoxy-C₁₋₆-alkyl-, C₃₋₆-Alkenoxy-C₃₋₆-alkenyl-, C₃₋₆-Alkenoxy-C₃₋₆-alkinyl-, C₃₋₆-Alkinoxy-C₁₋₆-alkyl-, C₃₋₆-Alkinoxy-C₃₋₆-alkenyl-, C₃₋₆-Alkinoxy-C₃₋₆-alkinyl-, Thiohydroxy-, C₁₋₆-Alkylthio-, C₃₋₆-Alkenylthio-, C₃₋₆-Alkinylthio-, Amino-, C₁₋₆-Alkyl-amino-, C₃₋₆-Alkenyl-amino-, C₃₋₆-Alkinyl-amino-, Di-(C₁₋₆-Alkyl)-amino-, Di-(C₃₋₆-Alkenyl)-amino-, Di-(C₃₋₆-Alkinyl)-amino-, Amino-C₁₋₆-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₆-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₆-alkyl-, Amino-C₃₋₆-alkenyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₃₋₆-alkenyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₃₋₆-alkenyl-, Amino-C₃₋₆-alkinyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₃₋₆-alkinyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₃₋₆-alkinyl-, Hydroxycarbonyl-, Phenylcarbonyl-, Pyridylcarbonyl-, C₁₋₆-Alkyl-carbonyl-, C₂₋₆-Alkenyl-carbonyl-, C₂₋₆-Alkinyl-carbonyl-, Formyl-, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl-, C₃₋₆-Alkenoxy-carbonyl-, C₃₋₆-Alkinoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₆-Alkyl-aminocarbonyl-, C₃₋₆-Alkenyl-aminocarbonyl-, C₃₋₆-Alkinyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₆-Alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C₃₋₆-Alkenyl)-aminocarbonyl-, Di-(C₃₋₆-Alkinyl)-aminocarbonyl-, Formylamino-, C₁₋₆-Alkyl-carbonylamino-, C₂₋₆-Alkenyl-carbonylamino-, C₂₋₆-Alkinyl-carbonylamino-, Formyl-C₁₋₆-alkyl-amino-, Formyl-C₃₋₆-alkenyl-amino-, Formyl-C₃₋₆-alkinyl-amino-, C₁₋₆-Alkyl-carbonyl-C₁₋₆-alkyl-amino-, C₂₋₆-Alkenyl-carbonyl-C₁₋₆-alkyl-amino-, C₂₋₆-Alkinyl-carbonyl-C₁₋₆-alkyl-amino-, C₁₋₆-Alkyl-carbonyl-C₃₋₆-alkenyl-amino-, C₂₋₆-Alkenyl-carbonyl-C₃₋₆-alkenyl-amino-, C₂₋₆-Alkinyl-carbonyl-C₃₋₆-alkenyl-amino-, C₁₋₆-Alkyl-carbonyl-C₃₋₆-alkinyl-amino-, C₂₋₆-Alkinyl-carbonyl-C₃₋₆-alkinyl-amino-, C₁₋₆-Alkyl-sulfonyl-, C₂₋₆-Alkenyl-sulfonyl-, C₂₋₆-Alkinyl-sulfonyl-, C₁₋₆-Alkyl-sulfinyl-, C₂₋₆-Alkenyl-sulfinyl-, C₂₋₆-Alkinyl-sulfinyl-, C₁₋₆-Alkyl-sulfonylamino-, C₂₋₆-Alkenyl-sulfonylamino-, C₂₋₆-Alkinyl-sulfonylamino-, C₁₋₆-Alkyl-sulfonyl-C₁₋₆-alkylamino-, C₁₋₆-Alkyl-sulfonyl-C₃₋₆-alkenylamino-, C₁₋₆-Alkyl-sulfonyl-C₃₋₆-alkinylamino-, C₂₋₆-Alkenyl-sulfonyl-C₁₋₆-alkylamino-, C₂₋₆-Alkenyl-sulfonyl-C₃₋₆-alkenylamino-, C₂₋₆-Alkenyl-sulfonyl-C₃₋₆-alkinylamino-,

C₂₋₆-Alkynyl-sulfonyl-C₁₋₆-alkylamino-, C₂₋₆-Alkynyl-sulfonyl-C₃₋₆-alkenylamino-, C₂₋₆-Alkynyl-sulfonyl-C₃₋₆-alkinylamino-, Aminosulfonyl-, C₁₋₆-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C₁₋₆-Alkyl)-aminosulfonyl-, C₃₋₆-Alkenylaminosulfonyl-, Di-(C₃₋₆-Alkenyl)-aminosulfonyl-, C₃₋₆-Alkinylaminosulfonyl-, Di-(C₃₋₆-Alkinyl)-aminosulfonyl-gruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R² das Wasserstoffatom,

eine Phenylmethylgruppe oder eine C₂₋₇-Alkylgruppe, die in ω -Stellung durch eine Cyclo-C₃₋₇-alkyl-, Cyclo-C₃₋₇-alkenyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₆-Alkylamino-, Di-(C₁₋₆-Alkyl)-amino-, C₃₋₆-Alkenylamino-, Di-(C₃₋₆-Alkenyl)amino-, C₃₋₆-Alkinylamino-, Di-(C₃₋₆-Alkinyl)amino-, Hydroxycarbonyl-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, C₁₋₆-Alkylcarbonylamino-, C₂₋₆-Alkenylcarbonylamino-, C₂₋₆-Alkinylcarbonylamino-, 4-Morpholinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]amino-, 4-(C₁₋₆-Alkyl)-1-piperazinyl- oder 4-(ω -Hydroxy-C₂₋₇-alkyl)-1-piperazinylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

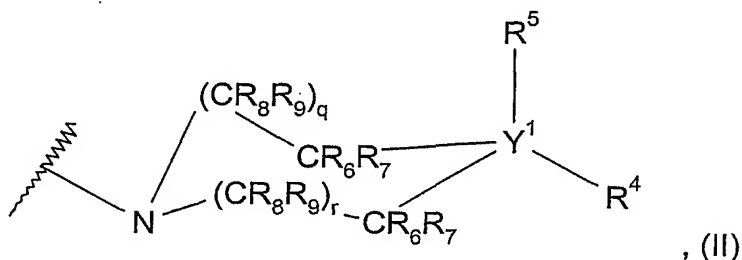
wobei die in den für R² vorstehend definierten Gruppen genannten oder als Substituenten enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl- und Diazinylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Halogen, durch C₁₋₃-Alkyl-, C₂₋₃-Alkenyl-, C₂₋₃-Alkinyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Cyano-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-thio-, C₁₋₃-Alkyl-sulfinyl-, oder C₁₋₃-Alkyl-sulfonyl- mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R³ das Wasserstoffatom oder eine durch eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe,

wobei die C₁₋₃-Alkylgruppe mit einer in R² enthaltenen Alkylgruppe oder einem in R² enthaltenen Phenyl- oder Pyridylring unter Einschluss des Stickstoffatoms, an welches R² und R³ gebunden sind, unter Ausbildung eines 4- 7-gliedrigen Ringes verbunden sein kann,

oder

R² und R³ zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



in der

Y¹ das Kohlenstoffatom oder, wenn R⁵ ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r, wenn Y¹ das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0, 1 oder 2, oder

q und r, wenn Y¹ das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

R⁴ das Wasserstoffatom, eine Amino-, C₁₋₄-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-alkylamino-, C₁₋₆-Alkyl-, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxycarbonyl-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Cyclo-C₃₋₇-alkyl- oder Cyclo-C₃₋₇-alkenylgruppe, eine Amino-C₂₋₇-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₂₋₇-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl-amino)-C₂₋₇-alkyl-, Aminoiminomethyl-, Aminocarbonylamino-, C₁₋₄-Alkyl-aminocarbonylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonylamino-, C₁₋₄-Alkyl-

aminocarbonyl- C_{1-4} -alkyl-amino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminocarbonyl- C_{1-4} -alkyl-amino-,
Phenylaminocarbonylamino-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-4} -
4-alkyl)-aminocarbonyl-, Aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkyl-aminocarbonyl- C_{1-3} -
3-alkyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Aminocarbonylamino- C_{1-3} -alkyl-,
5 C_{1-6} -Alkoxycarbonyl-, C_{3-6} -Alkenoxycarbonyl-, C_{3-6} -Alkinoxycarbonyl-, C_{1-6} -
6-Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-6} -Alkenoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-6} -
6-Alkinoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder Hydroxycarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe,

eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinylcarbonyl-
10 oder Phenylcarbonylgruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch Halogen,
durch C_{1-3} -Alkyl-, C_{2-3} -Alkenyl-, C_{2-3} -Alkinyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-,
 C_{1-4} -Alkylamino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino-
 C_{1-3} -alkyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkylcarbonylamino-,
 C_{1-4} -Alkylcarbonylamino- C_{1-3} -alkyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkyl-aminocarbonyl-,
15 Di-(C_{1-4} -Alkyl)-aminocarbonyl-, Cyano-, Aminosulfonyl-, C_{1-4} -Alkyl-aminosulfonyl-,
Di-(C_{1-4} -Alkyl)-aminosulfonyl-, C_{1-4} -Alkyl-thio-, C_{1-4} -Alkyl-sulfinyl-, oder C_{1-4} -Alkyl-
sulfonyl- mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder
verschieden sein können,

20 ein Heterocyclus ausgewählt aus einer 4- bis 10-gliedrigen Azacycloalkylgruppe,
einer 6- bis 10-gliedrige Oxaza-, Thiaza-, S,S-Dioxothiaza- und
Diazacycloalkylgruppe sowie einer 6- bis 10-gliedrigen Azabicycloalkylgruppe,

eine 1-Alkyl-4-piperidinylcarbonyl- oder 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonylgruppe,

25 wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über
ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom an Y^1 in Formel (II) gebunden sind,

in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine
30 nicht direkt mit einem Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom verknüpfte
Methingruppe durch ein Fluoratom sowie eine nicht direkt mit einem
Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom verknüpfte Methylengruppe durch
ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann,

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen sowie die 1-(C₁₋₆-Alkyl)-4-piperidinylcarbonyl- und 4-(C₁₋₆-Alkyl)-1-piperazinylcarbonylgruppe im Ring ein- bis vierfach durch Hydroxy-, C₁₋₆-Alkyl- oder Hydroxy-C₁₋₃-alkylgruppen, oder, gegebenenfalls zusätzlich, einfach durch eine Cyclo-C₃₋₇-alkyl-, Hydroxy-C₃₋₇-cycloalkyl-, Cyclo-C₃₋₇-alkenyl-, Cyclo-C₃₋₇-alkyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Pyridyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₆-Alkylcarbonyl-, C₁₋₆-Alkylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₆-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)amino-, Phenylcarbonyl-, Pyridinylcarbonyl-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-, Hydroxycarbonyl-carbonyl-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-carbonyl-, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkylcarbonyl-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylcarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C₁₋₄-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Cyclo-C₃₋₇-alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxyaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxyaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder Hydroxy-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe, durch eine im Ring gegebenenfalls C₁₋₃alkylsubstituierte Cyclo-C₃₋₇-alkyl-carbonyl-, Azacyclo-C₄₋₇-alkyl-carbonyl-, Diazacyclo-C₅₋₇-alkyl-carbonyl- oder Oxazacyclo-C₅₋₇-alkyl-carbonylgruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden und an ein Ring-Kohlenstoff- oder Ring-Stickstoffatom gebunden sein können,

wobei die in den für R⁴ vorstehend definierten Resten enthaltenen Phenyl- und Pyridinyl-Reste ihrerseits durch Halogenatome, durch C₁₋₃-Alkyl-, C₂₋₃-Alkenyl-, C₂₋₃-Alkinyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylcarbonyl-amino-, C₁₋₄-Alkylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl-, Cyano-, Aminosulfonyl-, C₁₋₄-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-thio-, C₁₋₃-Alkyl-sulfinyl-, oder C₁₋₃-Alkyl-sulfonyl- mono-, di- oder trisubstituiert

sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

oder auch, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, die Hydroxycarbonyl-, Aminomethyl-, C_{1-4} -Alkyl-aminomethyl- oder Di-(C_{1-4} -Alkyl)-aminomethylgruppe,

R^5 ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe,

einen C_{1-4} -Alkylrest, wobei ein unverzweigter Alkylrest in ω -Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, 4- C_{1-4} -Alkyl-1-piperazinyl- oder 4-Morpholinyl-gruppe substituiert sein kann,

eine C_{1-6} -Alkoxycarbonyl-, Cyano- oder Aminocarbonylgruppe oder auch, wenn Y^1 ein Stickstoffatom darstellt, ein freies Elektronenpaar,

oder, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, auch das Fluoratom, oder

R^4 zusammen mit R^5 und Y^1 einen 4- bis 7-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in dem eine Methylengruppe durch eine Gruppe -NH-, -N(C_{1-4} -Alkyl)-, -N(C_{3-4} -Alkenyl)-, -N(C_{3-4} -Alkynyl)-, -N(Cyclo- C_{3-7} -alkyl)-, -N(C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl)-, -N(Hydroxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl)- oder N-(C_{1-6} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl)- ersetzt sein kann,

wobei ein an ein Stickstoffatom in einer der für R^4 vorstehend definierten Gruppen gebundenes Wasserstoffatom durch einen Schutzrest ersetzt sein kann,

R^6 und R^7 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkylgruppe oder auch, wenn Y^1 ein Kohlenstoffatom darstellt, das Fluoratom, eine Amino-, C_{1-4} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminogruppe, wobei die beiden C_{1-4} -Alkylgruppen unter Ausbildung eines Ringes miteinander verbunden sein können und

R^8 und R^9 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe darstellen,

wobei

5

R^a ein Wasserstoffatom, eine lineare oder verzweigte C_{1-6} -Alkyl-, C_{3-6} -Alkenyl-, C_{3-6} -Alkynyl- oder Cyclo- C_{3-7} -alkylgruppe, in der jedes Wasserstoffatom, sofern es sich nicht in α -Position zu einem Stickstoffatom befindet, durch Fluor ersetzt sein kann, bedeutet,

10

R^b ein Halogenatom, eine lineare oder verzweigte C_{1-6} -Alkyl-, C_{2-6} -Alkenyl-, C_{2-6} -Alkynyl-, Cyclo- C_{3-7} -alkyl-, Cyano-, Hydroxy-, Hydroxy- C_{1-6} -alkyl-, C_{1-6} -Alkoxy-, C_{1-6} -Alkoxy- C_{1-6} -alkyl-, Amino-, C_{1-6} -Alkyl-amino- oder Di- C_{1-6} -Alkyl-aminogruppe bedeutet, in der jedes Wasserstoffatom, sofern es sich nicht in α -Position zu einem
15 Stickstoffatom befindet, durch Fluor ersetzt sein kann und die beiden Alkylgruppen der Di- C_{1-6} -Alkyl-amino-Substituenten unter Ausbildung eines 4- bis 8-gliedrigen Ringes miteinander verknüpft sein können,

20

eine Methylengruppe in α -Position zu einem durch die Gruppe R^a substituierten, gesättigten Stickstoffatom, einem Sauerstoff- oder Schwefelatom als Ringglied des Heterocyclus der Gruppe Q nicht durch Hydroxy-, C_{1-6} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-6} -Alkyl-amino- oder Di- C_{1-6} -Alkyl-aminogruppe substituiert ist,

25

die Doppel- und Dreifachbindungen der in den für R^a , R^b , und R^1 vorstehend definierten Gruppen enthaltenen C_{3-6} -Alkenyl- oder C_{3-6} -Alkynyl-gruppen von in diesen Gruppen gegebenenfalls ebenfalls enthaltenen Heteroatomen isoliert sind,

30

und, soweit nichts anderes erwähnt wurde, alle in den vorstehend definierten Resten erwähnten oder enthaltenen Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können, jede in den vorstehend definierten Resten enthaltene Methingruppe mit einem Fluoratom, jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann sowie zwei an ein Stickstoffatom gebundene Alkyl- und Alkenylgruppen unter Ausbildung eines 4-

bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ringes miteinander verbunden sein können,

alle in den vorstehend definierten Resten erwähnten oder enthaltenen aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Halogen, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

unter den in den vor- und nachstehenden Definitionen genannten Schutzresten die aus der Peptidchemie geläufigen Schutzgruppen zur verstehen sind, insbesondere

eine im Phenylkern gegebenenfalls durch ein Halogenatom, durch eine Nitro- oder Phenylgruppe, durch eine oder zwei Methoxygruppen substituierte Phenylalkoxycarbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil,

beispielsweise die Benzyloxycarbonyl-, 2-Nitro-benzyloxycarbonyl-, 4-Nitro-benzyloxycarbonyl-, 4-Methoxy-benzyloxycarbonyl-, 2-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 3-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 4-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 4-Biphenyl- α,α -dimethyl-benzyloxycarbonyl- oder 3,5-Dimethoxy- α,α -dimethyl-benzyloxycarbonylgruppe,

eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,

beispielsweise die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, *n*-Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, *n*-Butoxycarbonyl-, 1-Methylpropoxycarbonyl-, 2-Methylpropoxycarbonyl- oder *tert*.Butyloxycarbonylgruppe,

die Allyloxycarbonyl-, 2,2,2-Trichlor-(1,1-dimethylethoxy)carbonyl- oder 9-Fluorenylmethoxycarbonyl-Gruppe oder

die Formyl-, Acetyl- oder Trifluoracetylgruppe,

bedeuten, deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren

Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze, die Hydrate der Salze sowie diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Deuterium ausgetauscht sind.

5 2. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

10

Q ein über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundener Heterocyclus bestehend aus zwei oder drei jeweils 4- bis 8-gliedrigen, unabhängig voneinander gesättigten, teilweise ungesättigten oder vollständig ungesättigten, kondensierten Ringen,

15 wobei der Heterocyclus insgesamt ein bis fünf Heteroatome unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe O, N und S aufweist,

ein oder zwei Carbonylgruppen als Ringglieder enthalten kann und

20 jedes gesättigte Stickstoffatom als Ringglied des Heterocyclus durch die Gruppe R^a und ein oder zwei Kohlenstoffatome als Ringglieder des Heterocyclus durch die Gruppe R^b substituiert sein können,

25 R^1 einen gesättigten, einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza-, Oxaza-, Thiaza-, Thiadiaz- oder S,S-Dioxido-thiadiaz- Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom mit dem Piperidinring in Formel I verknüpft sind oder

30

über zwei Kohlenstoffatome, über ein Kohlenstoff- und ein Stickstoffatom, über ein Kohlenstoff- und ein Sauerstoffatom oder über ein Kohlenstoff- und ein Schwefelatom mit dem Piperidinring in Formel I spirocyclisch verknüpft sind,

eine oder zwei Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppen benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

5 an einem der Stickstoffatome durch eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₆-Alkenyl- oder C₃₋₆-Alkenylgruppe substituiert sein können,

an einem oder an zwei Kohlenstoffatomen durch eine C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl- oder C₂₋₆-Alkynylgruppe, durch eine Phenyl-, Phenylmethyl-, Naphthyl-,
10 Biphenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-pyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-(C₁₋₃-Alkyl)-imidazolylgruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

15 eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Diazin-, 1,3-Oxazol-, Thienyl-, Furan-, Thiazol-, Pyrrol-, N-C₁₋₃-Alkyl-pyrrol- oder Chinolin-Ring, mit einem am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₆-Alkenyl- oder C₃₋₆-Alkynylgruppe substituierten 1*H*-Chinolin-2-on-Ring oder mit einem
20 Imidazol- oder N-C₁₋₃-Alkyl-imidazol-Ring kondensiert sein kann oder auch zwei olefinische Doppelbindungen eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen jeweils mit einem Phenyl- oder Pyridinring kondensiert sein können,

25 wobei die in R¹ enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-C₁₋₃-Alkyl-pyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-C₁₋₃-Alkyl-imidazolylgruppen sowie benzo-, thieno-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Halogenatome, C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl-, C₂₋₆-Alkynyl-,
30 Cyclo-C₃₋₇-alkyl-, Cyclo-C₃₋₇-alkenyl-, Cyano-, Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl-, Hydroxy-C₃₋₆-alkenyl-, Hydroxy-C₃₋₆-alkynyl-, C₁₋₆-Alkoxy-, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-, C₁₋₆-Alkoxy-C₃₋₆-alkenyl-, C₁₋₆-Alkoxy-C₃₋₆-alkynyl-, C₃₋₆-Alkenoxy-C₁₋₆-alkyl-, C₃₋₆-Alkenoxy-C₃₋₆-alkenyl-, C₃₋₆-Alkenoxy-C₃₋₆-alkynyl-,

C₃₋₆-Alkinoxy-C₁₋₆-alkyl-, C₃₋₆-Alkinoxy-C₃₋₆-alkenyl-, C₃₋₆-Alkinoxy-
 C₃₋₆-alkinyl-, Thiohydroxy-, C₁₋₆-Alkylthio-, C₃₋₆-Alkenylthio-, C₃₋₆-Alkinylthio-,
 Amino-, C₁₋₆-Alkyl-amino-, C₃₋₆-Alkenyl-amino-, C₃₋₆-Alkinyl-amino-, Di-
 (C₁₋₆-Alkyl)-amino-, Di-(C₃₋₆-Alkenyl)-amino-, Di-(C₃₋₆-Alkinyl)-amino-, Amino-
 5 C₁₋₆-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₆-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₆-alkyl-,
 Amino-C₃₋₆-alkenyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₃₋₆-alkenyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-
 C₃₋₆-alkenyl-, Amino-C₃₋₆-alkinyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₃₋₆-alkinyl-, Di-
 (C₁₋₃-alkyl)-amino-C₃₋₆-alkinyl-, Hydroxycarbonyl-, Phenylcarbonyl-,
 10 Pyridylcarbonyl-, C₁₋₆-Alkyl-carbonyl-, C₂₋₆-Alkenyl-carbonyl-, C₂₋₆-Alkinyl-
 carbonyl-, Formyl-, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl-, C₃₋₆-Alkenoxy-carbonyl-,
 C₃₋₆-Alkinoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₆-Alkyl-aminocarbonyl-,
 C₃₋₆-Alkenyl-aminocarbonyl-, C₃₋₆-Alkinyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₆-Alkyl)-
 aminocarbonyl-, Di-(C₃₋₆-Alkenyl)-aminocarbonyl-, Di-(C₃₋₆-Alkinyl)-
 aminocarbonyl-, Formylamino-, C₁₋₆-Alkyl-carbonylamino-, C₂₋₆-Alkenyl-
 15 carbonylamino-, C₂₋₆-Alkinyl-carbonylamino-, Formyl-C₁₋₆-alkyl-amino-,
 Formyl-C₃₋₆-alkenyl-amino-, Formyl-C₃₋₆-alkinyl-amino-, C₁₋₆-Alkyl-carbonyl-
 C₁₋₆-alkyl-amino-, C₂₋₆-Alkenyl-carbonyl-C₁₋₆-alkyl-amino-, C₂₋₆-Alkinyl-
 carbonyl-C₁₋₆-alkyl-amino-, C₁₋₆-Alkyl-carbonyl-C₃₋₆-alkenyl-amino-,
 C₂₋₆-Alkenyl-carbonyl-C₃₋₆-alkenyl-amino-, C₂₋₆-Alkinyl-carbonyl-C₃₋₆-alkenyl-
 20 amino-, C₁₋₆-Alkyl-carbonyl-C₃₋₆-alkinyl-amino-, C₂₋₆-Alkenyl-carbonyl-
 C₃₋₆-alkinyl-amino-, C₂₋₆-Alkinyl-carbonyl-C₃₋₆-alkinyl-amino-, C₁₋₆-Alkyl-
 sulfonyl-, C₂₋₆-Alkenyl-sulfonyl-, C₂₋₆-Alkinyl-sulfonyl-, C₁₋₆-Alkyl-sulfinyl-,
 C₂₋₆-Alkenyl-sulfinyl-, C₂₋₆-Alkinyl-sulfinyl-, C₁₋₆-Alkyl-sulfonylamino-,
 C₂₋₆-Alkenyl-sulfonylamino-, C₂₋₆-Alkinyl-sulfonylamino-, C₁₋₆-Alkyl-sulfonyl-
 25 C₁₋₆-alkylamino-, C₁₋₆-Alkyl-sulfonyl-C₃₋₆-alkenylamino-, C₁₋₆-Alkyl-sulfonyl-
 C₃₋₆-alkinylamino-, C₂₋₆-Alkenyl-sulfonyl-C₁₋₆-alkylamino-, C₂₋₆-Alkenyl-
 sulfonyl-C₃₋₆-alkenylamino-, C₂₋₆-Alkenyl-sulfonyl-C₃₋₆-alkinylamino-,
 C₂₋₆-Alkinyl-sulfonyl-C₁₋₆-alkylamino-, C₂₋₆-Alkinyl-sulfonyl-C₃₋₆-alkenylamino-,
 C₂₋₆-Alkinyl-sulfonyl-C₃₋₆-alkinylamino-, Aminosulfonyl-, C₁₋₆-Alkylaminosulfo-
 30 nyl-, Di-(C₁₋₆-Alkyl)-aminosulfonyl-, C₃₋₆-Alkenylaminosulfonyl-, Di-
 (C₃₋₆-Alkenyl)-aminosulfonyl-, C₃₋₆-Alkinylaminosulfonyl-, Di-(C₃₋₆-Alkinyl)-
 aminosulfonyl-gruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die
 Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R² das Wasserstoffatom,

5 eine Phenylmethylgruppe oder eine C₂₋₇-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine
Cyclo-C₃₋₇-alkyl-, Cyclo-C₃₋₇-alkenyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Hydroxy-, Amino-,
C₁₋₆-Alkylamino-, Di-(C₁₋₆-Alkyl)-amino-, C₃₋₆-Alkenylamino-, Di-(C₃₋₆-Alkenyl)amino-,
C₃₋₆-Alkinylamino-, Di-(C₃₋₆-Alkinyl)amino-, Hydroxycarbonyl-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-,
Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, C₁₋₆-Alkylcarbonylamino-, C₂₋₆-Alkenyl-
10 carbonylamino-, C₂₋₆-Alkinylcarbonylamino-, 4-Morpholinyl-, [Bis-(2-hydroxy-
ethyl)]amino-, 4-(C₁₋₆-Alkyl)-1-piperazinyl- oder 4-(ω-Hydroxy-C₂₋₇-alkyl)-1-
piperazinylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

15 wobei die in den für R² vorstehend definierten Gruppen genannten oder als
Substituenten enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl- und Diazinylgruppen zusätzlich im
Kohlenstoffgerüst durch Halogen, durch C₁₋₃-Alkyl-, C₂₋₃-Alkenyl-, C₂₋₃-Alkinyl-,
C₁₋₃-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Amino-
C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-
20 Alkylcarbonylamino-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-,
C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Cyano-, Aminosulfo-
nyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-thio-,
C₁₋₃-Alkyl-sulfinyl-, oder C₁₋₃-Alkyl-sulfonyl- mono-, di- oder trisubstituiert und die
Substituenten gleich oder verschieden sein können,

25

R³ das Wasserstoffatom oder eine durch eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe
substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe,

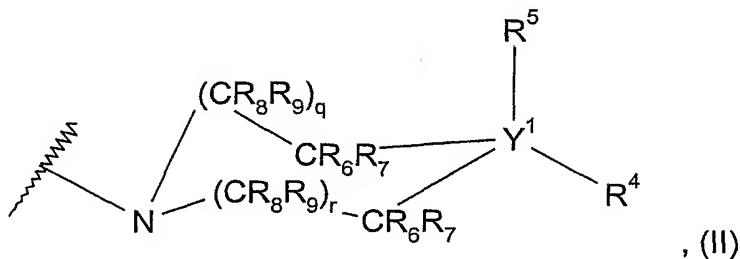
30

wobei die C₁₋₃-Alkylgruppe mit einer in R² enthaltenen Alkylgruppe oder einem in
R² enthaltenen Phenyl- oder Pyridylring unter Einschluss des Stickstoffatoms, an
welches R² und R³ gebunden sind, unter Ausbildung eines 4- 7-gliedrigen Ringes
verbunden sein kann,

oder

R^2 und R^3 zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel

5



in der

10 Y^1 das Kohlenstoffatom oder, wenn R^5 ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r , wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0, 1 oder 2, oder

15 q und r , wenn Y^1 das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

R^4 das Wasserstoffatom, eine Amino-, C_{1-4} -Alkyl-amino-, Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-alkylamino-, C_{1-6} -Alkyl-, Cyclo- C_{3-7} -alkyl-, Cyclo- C_{3-7} -alkenyl-, Amino- C_{2-7} -alkyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino- C_{2-7} -alkyl-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl-amino)- C_{2-7} -alkyl-, Aminoiminomethyl-,
 20 Aminocarbonylamino-, C_{1-4} -Alkyl-aminocarbonylamino-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-aminocarbonylamino-, C_{1-4} -Alkyl-aminocarbonyl- C_{1-4} -alkyl-amino-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-aminocarbonyl- C_{1-4} -alkyl-amino-, Phenylaminocarbonylamino-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkyl-aminocarbonyl-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-aminocarbonyl-, Aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkyl-aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl-,
 25 C_{1-3} -alkyl-, Aminocarbonylamino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-6} -Alkoxycarbonyl-, C_{3-6} -Alkenoxycarbonyl-, C_{3-6} -Alkinoxycarbonyl-, C_{1-6} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-6} -Alkenoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-6} -Alkinoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder Hydroxycarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe,

eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinylcarbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch Halogen, durch C₁₋₃-Alkyl-, C₂₋₃-Alkenyl-, C₂₋₃-Alkinyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylcarbonylamino-, C₁₋₄-Alkylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminocarbonyl-, Cyano-, Aminosulfonyl-, C₁₋₄-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminosulfonyl-, C₁₋₄-Alkyl-thio-, C₁₋₄-Alkyl-sulfinyl-, oder C₁₋₄-Alkyl-sulfonyl- mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

ein Heterocyclus ausgewählt aus einer 4- bis 10-gliedrigen Azacycloalkylgruppe, einer 6- bis 10-gliedrige Oxaza-, Thiaza- und Diazacycloalkylgruppe sowie einer 6- bis 10-gliedrige Azabicycloalkylgruppe,

eine 1-Alkyl-4-piperidiny carbonyl- oder 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom an Y¹ in Formel (II) gebunden sind,

in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt mit einem Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom verknüpfte Methingruppe durch ein Fluoratom sowie eine nicht direkt mit einem Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom verknüpfte Methylengruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann,

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen sowie die 1-(C₁₋₆-Alkyl)-4-piperidiny carbonyl- und 4-(C₁₋₆-Alkyl)-1-piperazinylcarbonylgruppe im Ring ein-bis vierfach durch C₁₋₆-Alkylgruppen, oder, gegebenenfalls zusätzlich, einfach durch eine Cyclo-C₃₋₇-alkyl-, Cyclo-C₃₋₇-alkenyl-, Cyclo-C₃₋₇-alkyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Pyridyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₆-Alkylcarbonyl-, Hydroxy-, C₁₋₆-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)amino-, Phenylcarbonyl-, Pyridinylcarbonyl-, Hydroxycarbonyl-,

Hydroxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-6} -Alkoxycarbonyl-, C_{1-6} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)aminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkylsulfonyl-gruppe, durch eine im Ring gegebenenfalls C_{1-3} alkylsubstituierte Cyclo- C_{3-7} -alkyl-carbonyl-, Azacyclo- C_{4-7} -alkyl-carbonyl-, Diazacyclo- C_{5-7} -alkyl-carbonyl- oder Oxazacyclo- C_{5-7} -alkyl-carbonylgruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden und an ein Ring-Kohlenstoff- oder Ring-Stickstoffatom gebunden sein können,

wobei die in den für R^4 vorstehend definierten Resten enthaltenen Phenyl- und Pyridinyl-Reste ihrerseits durch Halogenatome, durch C_{1-3} -Alkyl-, C_{2-3} -Alkenyl-, C_{2-3} -Alkinyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino- C_{1-3} -alkyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkylcarbonyl-amino-, C_{1-4} -Alkylcarbonylamino- C_{1-3} -alkyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkyl-aminocarbonyl-, Di- C_{1-4} -Alkyl-aminocarbonyl-, Cyano-, Aminosulfonyl-, C_{1-4} -Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C_{1-4} -Alkyl)-aminosulfonyl-, C_{1-3} -Alkyl-thio-, C_{1-3} -Alkyl-sulfinyl-, oder C_{1-3} -Alkyl-sulfonyl- mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

oder auch, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, die Hydroxycarbonyl-, Aminomethyl-, C_{1-4} -Alkyl-aminomethyl- oder Di-(C_{1-4} -Alkyl)-aminomethylgruppe,

R^5 ein Wasserstoffatom,

einen C_{1-4} -Alkylrest, wobei ein unverzweigter Alkylrest in ω -Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, 4- C_{1-4} -Alkyl-1-piperazinyl- oder 4-Morpholinyl-gruppe substituiert sein kann,

eine C_{1-6} -Alkoxycarbonyl-, Cyano- oder Aminocarbonylgruppe oder auch, wenn Y^1 ein Stickstoffatom darstellt, ein freies Elektronenpaar,

oder, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, auch das Fluoratom, oder

R^4 zusammen mit R^5 und Y^1 einen 4- bis 7-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in dem eine Methylengruppe durch eine Gruppe -NH-, -N(C_{1-4} -Alkyl)-, -N(C_{3-4} -Alkenyl)-, -N(C_{3-4} -Alkinyl)-, -N(Cyclo- C_{3-7} -alkyl)- oder -N(C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl)- ersetzt sein kann,

wobei ein an ein Stickstoffatom in einer der für R^4 vorstehend definierten Gruppen gebundenes Wasserstoffatom durch einen Schutzrest ersetzt sein kann,

R^6 und R^7 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkylgruppe oder auch, wenn Y^1 ein Kohlenstoffatom darstellt, das Fluoratom, eine C_{1-4} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminogruppe, wobei die beiden C_{1-4} -Alkylgruppen unter Ausbildung eines Ringes miteinander verbunden sein können und

R^8 und R^9 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe darstellen,

wobei

R^a ein Wasserstoffatom, eine lineare oder verzweigte C_{1-6} -Alkyl-, C_{3-6} -Alkenyl-, C_{3-6} -Alkinyl- oder Cyclo- C_{3-7} -alkylgruppe, in der jedes Wasserstoffatom, sofern es sich nicht in α -Position zu einem Stickstoffatom befindet, durch Fluor ersetzt sein kann, bedeutet,

R^b ein Halogenatom, eine lineare oder verzweigte C_{1-6} -Alkyl-, C_{2-6} -Alkenyl-, C_{2-6} -Alkinyl-, Cyclo- C_{3-7} -alkyl-, Cyano-, Hydroxy-, Hydroxy- C_{1-6} -alkyl-, C_{1-6} -Alkoxy-, C_{1-6} -Alkoxy- C_{1-6} -alkyl-, Amino-, C_{1-6} -Alkyl-amino- oder Di- C_{1-6} -Alkyl-aminogruppe bedeutet, in der jedes Wasserstoffatom, sofern es sich nicht in α -Position zu einem Stickstoffatom befindet, durch Fluor ersetzt sein kann und die beiden Alkylgruppen der Di- C_{1-6} -Alkyl-amino-Substituenten unter Ausbildung eines 4- bis 8-gliedrigen

Ringes miteinander verknüpft sein können,

5 eine Methylengruppe in α -Position zu einem durch die Gruppe R^a substituierten, gesättigten Stickstoffatom, einem Sauerstoff- oder Schwefelatom als Ringglied des Heterocyclus der Gruppe Q nicht durch Hydroxy-, C_{1-6} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-6} -Alkyl-amino- oder Di- C_{1-6} -Alkyl-aminogruppe substituiert ist,

10 die Doppel- und Dreifachbindungen der in den für R^a , R^b , und R^1 vorstehend definierten Gruppen enthaltenen C_{3-6} -Alkenyl- oder C_{3-6} -Alkynyl-gruppen von in diesen Gruppen gegebenenfalls ebenfalls enthaltenen Heteroatomen isoliert sind,

15 und, soweit nichts anderes erwähnt wurde, alle in den vorstehend definierten Resten erwähnten oder enthaltenen Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können, jede in den vorstehend definierten Resten enthaltene Methingruppe mit einem Fluoratom, jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann sowie zwei an ein Stickstoffatom gebundene Alkyl- und Alkenylgruppen unter Ausbildung eines 4- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ringes miteinander verbunden sein können,

20 alle in den vorstehend definierten Resten erwähnten oder enthaltenen aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Halogen, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

25 unter den in den vor- und nachstehenden Definitionen genannten Schutzresten die aus der Peptidchemie geläufigen Schutzgruppen zur verstehen sind, insbesondere

30 eine im Phenylkern gegebenenfalls durch ein Halogenatom, durch eine Nitro- oder Phenylgruppe, durch eine oder zwei Methoxygruppen substituierte Phenylalkoxy-carbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil,

beispielsweise die Benzyloxycarbonyl-, 2-Nitro-benzyloxycarbonyl-, 4-Nitro-

benzyloxycarbonyl-, 4-Methoxy-benzyloxycarbonyl-, 2-Chlor-benzyloxycarbonyl-,
3-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 4-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 4-Biphenyl- α,α -
dimethyl-benzyloxycarbonyl- oder 3,5-Dimethoxy- α,α -dimethyl-benzyloxy-
carbonylgruppe,

5

eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,

beispielsweise die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, *n*-Propoxycarbonyl-, Iso-
propoxycarbonyl-, *n*-Butoxycarbonyl-, 1-Methylpropoxycarbonyl-, 2-Methylpro-
10 poxy-carbonyl- oder *tert.* Butyloxycarbonylgruppe,

die Allyloxycarbonyl-, 2,2,2-Trichlor-(1,1-dimethylethoxy)carbonyl- oder 9-Fluorenyl-
methoxycarbonyl-Gruppe oder

15 die Formyl-, Acetyl- oder Trifluoracetylgruppe,

bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren
Hydrate, deren Gemische und deren Salze, die Hydrate der Salze sowie diejenigen
Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen ein oder mehrere Wasserstoff-
20 atome durch Deuterium ausgetauscht sind.

3. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

A, X, Q, R² und R³ wie in einem der Ansprüche 1 oder 2 definiert sind und

25

R¹ einen einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza-
oder Thiaza-Heterocyclus bedeutet,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stick-
30 stoffatom verknüpft sind oder

über ein Kohlenstoff- und ein Stickstoffatom, über ein Kohlenstoff- und ein Sauer-
stoffatom oder über ein Kohlenstoff- und ein Schwefelatom spirocyclisch

verknüpft sind,

eine oder zwei Carbonylgruppen benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

5 an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl- oder 1-(C₁₋₄-Alkyl)-pyrazolyl-Gruppe substituiert sein können und

10 wobei eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Diazin-, Thienyl- oder Chinolin-Ring oder mit einem gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Methylgruppe substituierten 1*H*-Chinolin-2-on-Ring kondensiert sein kann,

15 wobei die in R¹ enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl- oder 1-(C₁₋₄-Alkyl)-pyrazolylgruppen sowie die benzo-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Halogen, durch C₁₋₆-Alkyl-, Cyclo-C₃₋₇-alkyl-, Cyclo-C₃₋₇-alkenyl-, C₁₋₆-Alkoxy-, Hydroxycarbonyl-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-, Cyano-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-C₁₋₄-alkylamino-, C₁₋₄-Alkyl-

20 carbonylamino- oder C₁₋₄-Alkylcarbonyl-gruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

25 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, alle in den vorstehend unter R¹ definierten Resten erwähnten oder enthaltenen Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können, jede in den vorstehend definierten Resten enthaltene Methingruppe mit einem Fluoratom, jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann sowie zwei an ein Stickstoffatom gebundene Alkyl- und Alkenylgruppen unter

30 Ausbildung eines 4- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ringes miteinander verbunden sein können, und

alle in den vorstehend unter R¹ definierten Resten erwähnten oder enthaltenen

aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Halogen, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

- 5 deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

- 10 4. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

A, X, Q, R² und R³ wie in einem der Ansprüche 1 oder 2 definiert sind und

- 15 R¹ einen einfach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Diaza- oder Triaza-Heterocyclus bedeutet,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft sind oder

- 20 über ein Kohlenstoff- und ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoff- und ein Sauerstoffatom spirocyclisch verknüpft sind,

eine Carbonylgruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

- 25 zusätzlich an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenylgruppe substituiert sein können und

- 30 wobei eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Thienyl- oder Chinolin-Ring kondensiert sein kann,

wobei die in R¹ enthaltenen Phenylgruppen sowie benzokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Halogen, durch Methyl-,

Methoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Acetyl-, Hydroxycarbonyl-, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl-, Cyano- Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder
5 verschieden sein können, vorzugsweise jedoch unsubstituiert oder durch ein Halogenatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe monosubstituiert sind,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, alle in den vorstehend unter R¹ definierten Resten erwähnten oder enthaltenen Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sein
10 können, jede in den vorstehend definierten Resten enthaltene Methingruppe mit einem Fluoratom, jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein,

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren
15 Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

5. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

20 A, X, Q, R² und R³ wie in einem der Ansprüche 1 oder 2 definiert sind und

R¹ eine 1,3,4,5-Tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on-3-yl-, 3,4-Dihydro-1*H*-chinazolin-2-on-3-yl-, 5-Phenyl-2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-on-2-yl-, 1,3-Dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-on-3-yl-, 1,3-Dihydro-naphth[1,2-*d*]imidazol-2-on-3-yl-, 1,3-Dihydro-benzimidazol-2-on-3-yl-, 4-Phenyl-1,3-dihydro-imidazol-2-on-1-yl-, 3,4-Dihydro-1*H*-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-on-3-yl- oder 3,4-Dihydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-2-on-3-yl-gruppe oder zusammen mit dem Piperidinring in Formel (I) die 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-3',1-benzoxazin'-4,4'-piperidin-1-yl-gruppe bedeutet,

30 wobei die vorstehend unter R¹ erwähnten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch eine Methoxygruppe monosubstituiert sein können,

alle in den vorstehend unter R^1 definierten Resten erwähnten oder enthaltenen aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Halogenatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

5

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

10

6. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

A, X, R^1 , R^2 und R^3 wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert sind und

15 Q ein über ein Kohlenstoff- oder ein Stickstoffatom gebundener Heterocyclus bedeutet, bestehend aus einem Ring A und einem Ring B, der über zwei benachbarte Kohlenstoffatome oder über ein Kohlenstoffatom und ein benachbartes Stickstoffatom mit dem Ring A kondensiert ist, wobei die Ringe A und B unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

20

einem 4-gliedrigen, gesättigten oder einfach ungesättigten Carbocyclus, in dem ein Ringglied durch eine $>NR^a$ -Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder, im Fall eines ungesättigten Ringglieds, durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

25 einem 5-gliedrigen, gesättigten, ein- oder zweifach ungesättigten Carbocyclus, in dem ein, zwei oder drei Ringglieder unabhängig voneinander jeweils durch eine $>NR^a$ -Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder, im Fall ungesättigter Ringglieder, durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können, wobei jeweils zwei oder drei Sauerstoff- oder Schwefelatome nicht direkt miteinander verknüpft sein
30 können, oder

einem 6-gliedrigen, gesättigten, ein-, zwei- oder dreifach ungesättigten Carbocyclus, in dem ein, zwei oder drei Ringglieder unabhängig voneinander jeweils

durch eine $>NR^a$ -Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder, im Fall ungesättigter Ringglieder, durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können, wobei jeweils zwei oder drei Sauerstoff- oder Schwefelatome nicht direkt miteinander verknüpft sein können, und gegebenenfalls zusätzlich ein viertes, ungesättigtes Ringglied durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder

einem 7-gliedrigen, gesättigten, ein-, zwei- oder dreifach ungesättigten Carbocyclus, in dem ein, zwei, drei oder vier Ringglieder unabhängig voneinander jeweils durch eine $>NR^a$ -Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder, im Fall ungesättigter Ringglieder, durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können, wobei jeweils zwei oder drei Sauerstoff- oder Schwefelatome nicht direkt miteinander verknüpft sein können, oder

einem 8-gliedrigen, gesättigten, ein-, zwei-, drei- oder vierfach ungesättigten Carbocyclus, in dem ein, zwei, drei oder vier Ringglieder unabhängig voneinander jeweils durch eine $>NR^a$ -Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder, im Fall ungesättigter Ringglieder, durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können, wobei jeweils zwei oder drei Sauerstoff- oder Schwefelatome nicht direkt miteinander verknüpft sein können,

wobei mindestens einer der kondensierten Ringe A und B mindestens ein Heteroatom als Ringglied enthält,

eine Methylengruppe als Ringglied in den 4-gliedrigen Ringen A und B jeweils unabhängig voneinander durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

ein oder zwei Methylengruppen als Ringglieder in den 5- bis 8-gliedrigen Ringen A und B jeweils unabhängig voneinander durch Carbonylgruppen ersetzt sein können,

ein oder zwei Kohlenstoffatome als Ringglieder der Ringe A und B durch R^b substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

zwei an benachbarte Kohlenstoff- oder Stickstoffatome oder ein Kohlenstoff- und ein benachbartes Stickstoffatom als Ringlieder der Ringe A oder B gebundene Wasserstoffatome durch eine C₃₋₆-n-Alkylenbrücke ersetzt sein können und so einen Tricyclus bilden, oder

5

ein an ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom als Ringlied des Ringes A und ein weiteres, an ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom als Ringlied des Ringes B gebundenes Wasserstoffatom, wobei die genannten Ringlieder durch zwei Bindungen voneinander getrennt sind, durch eine C₂₋₅-n-Alkylenbrücke ersetzt sein können und

10

so einen Tricyclus bilden,

wobei in den vorstehend genannten C₃₋₆-n-Alkylenbrücken und C₂₋₅-n-Alkylenbrücken eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann oder/und eine oder zwei Methylengruppen unabhängig voneinander mit der Maßgabe, dass zwei Sauerstoff- und zwei Schwefelatome nicht direkt miteinander verknüpft sind, jeweils durch eine >NR^a-Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt sein können oder/und ein Kohlenstoffatom durch R^b substituiert sein kann,

15

R^a ein Wasserstoffatom, eine lineare oder verzweigte C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₆-Alkenyl-, C₃₋₆-Alkynyl- oder Cyclo-C₃₋₇-alkylgruppe bedeutet, in der jedes Wasserstoffatom, sofern es sich nicht in α-Position zu einem Stickstoffatom befindet, durch Fluor ersetzt sein kann, und

20

R^b ein Halogenatom, eine lineare oder verzweigte C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl-, C₂₋₆-Alkynyl-, Cyclo-C₃₋₇-alkyl-, Cyano-, Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl-, C₁₋₆-Alkoxy-, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-, Amino-, C₁₋₆-Alkyl-amino- oder Di-C₁₋₆-Alkyl-aminogruppe bedeutet, in der jedes Wasserstoffatom, sofern es sich nicht in α-Position zu einem Stickstoffatom befindet, durch Fluor ersetzt sein kann und die beiden Alkylgruppen der Di-C₁₋₆-Alkyl-amino-Substituenten unter Ausbildung eines 4- bis 8-gliedrigen Ringes miteinander verknüpft sein können, bedeutet

25

30

mit den Maßgaben, dass

- (i) die Gruppe Q insgesamt nicht mehr als fünf Heteroatome als Ringglieder enthält,
- (ii) die Gruppe Q insgesamt nicht mehr als zwei Carbonylgruppen als Ringglieder enthält und
- (iii) eine an ein gesättigtes Kohlenstoffatom in α -Position zu einem durch die Gruppe R^a substituierten, gesättigten Stickstoffatom, einem Sauerstoff- oder Schwefelatom als Ringglied eines bi- oder tricyclischen Heterocyclus der Gruppe Q gebundene Gruppe R^b nicht die Bedeutungen einer Hydroxy-, C_{1-6} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-6} -Alkyl-amino- oder Di- C_{1-6} -Alkyl-aminogruppe annimmt,

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren.

7. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

A, X, R^1 , R^2 und R^3 wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert sind und

Q ein über ein Kohlenstoff- oder ein Stickstoffatom gebundener Heterocyclus bedeutet, bestehend aus einem Ring A und einem Ring B, der über zwei benachbarte Kohlenstoffatome oder über ein Kohlenstoffatom und ein benachbartes Stickstoffatom mit dem Ring A kondensiert ist, wobei die Ringe A und B unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

einem 5-gliedrigen, gesättigten, ein- oder zweifach ungesättigten Carbocyclus, in dem ein, zwei oder drei Ringglieder unabhängig voneinander jeweils durch eine $>NR^a$ -Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder, im Fall ungesättigter Ringglieder, durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können, wobei maximal zwei Ringglieder Sauerstoff- oder Schwefelatome darstellen und diese nicht direkt

miteinander verknüpft sein können, oder

5 einem 6-gliedrigen, gesättigten, ein-, zwei- oder dreifach ungesättigten Carbocyclus, in dem ein, zwei oder drei Ringglieder unabhängig voneinander jeweils durch eine $>NR^a$ -Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder, im Fall ungesättigter Ringglieder, durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können, wobei maximal zwei Ringglieder Sauerstoff- oder Schwefelatome darstellen und diese nicht direkt miteinander verknüpft sein können, oder

10 einem 7-gliedrigen, gesättigten, ein-, zwei- oder dreifach ungesättigten Carbocyclus, in dem ein, zwei oder drei Ringglieder unabhängig voneinander jeweils durch eine $>NR^a$ -Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder, im Fall ungesättigter Ringglieder, durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können, wobei maximal zwei Ringglieder Sauerstoff- oder Schwefelatome darstellen und diese nicht direkt miteinander verknüpft sein können, oder

wobei mindestens einer der kondensierten Ringe A und B mindestens ein Heteroatom als Ringglied enthält,

20 ein oder zwei Methylengruppen als Ringglieder in den 5- bis 7-gliedrigen Ringen A und B jeweils unabhängig voneinander durch Carbonylgruppen ersetzt sein können,

ein oder zwei Kohlenstoffatome als Ringglieder der Ringe A und B durch R^b substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

25 zwei an benachbarte Kohlenstoff- oder Stickstoffatome oder ein Kohlenstoff- und ein benachbartes Stickstoffatom als Ringglieder der Ringe A oder B gebundene Wasserstoffatome durch eine C_{3-5} -n-Alkylenbrücke ersetzt sein können und so einen Tricyclus bilden, oder

30 ein an ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom als Ringglied des Ringes A und ein weiteres, an ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom als Ringglied des Ringes B gebundenes Wasserstoffatom, wobei die genannten Ringglieder durch zwei Bindun-

gen voneinander getrennt sind, durch eine C₂₋₄-n-Alkylenbrücke ersetzt sein können und so einen Tricyclus bilden,

wobei in den vorstehend genannten C₃₋₅-n-Alkylenbrücken und C₂₋₄-n-Alkylenbrücken eine oder zwei Methylengruppen unabhängig voneinander mit der Maßgabe, dass zwei Sauerstoffatome nicht direkt miteinander verknüpft sind, jeweils durch eine >NR^a-Gruppe oder ein ein Sauerstoffatom ersetzt sein können oder/und ein Kohlenstoffatom durch R^b substituiert sein kann,

10 R^a ein Wasserstoffatom, eine lineare oder verzweigte C₁₋₃-Alkyl-, C₃-Alkenyl-, C₃-Alkynyl- oder Cyclo-C₃₋₆-alkylgruppe bedeutet, in der jedes Wasserstoffatom, sofern es sich nicht in α -Position zu einem Stickstoffatom befindet, durch Fluor ersetzt sein kann,

15 R^b ein Halogenatom, eine eine lineare oder verzweigte C₁₋₃-Alkyl-, C₂₋₃-Alkenyl-, C₂₋₃-Alkynyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkyl-, Cyano-, Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino- oder Di-C₁₋₃-Alkyl-aminogruppe bedeutet, in der jedes Wasserstoffatom, sofern es sich nicht in α -Position zu einem Stickstoffatom befindet, durch Fluor ersetzt sein kann und die beiden Alkylgruppen
20 der Di-C₁₋₃-Alkyl-amino-Substituenten unter Ausbildung eines 5- bis 7-gliedrigen Ringes miteinander verknüpft sein können,

mit den Maßgaben, dass

25 (i) die Gruppe Q insgesamt nicht mehr als drei Heteroatome als Ringglieder enthält,

(ii) die Gruppe Q insgesamt nicht mehr als zwei Carbonylgruppen als Ringglieder enthält und

30

(iii) eine an ein gesättigtes Kohlenstoffatom in α -Position zu einem durch die Gruppe R^a substituierten, gesättigten Stickstoffatom, einem Sauerstoff- oder Schwefelatom als Ringglied eines bi- oder tricyclischen Heterocyclus der

Gruppe Q gebundene Gruppe R^b nicht die Bedeutungen einer Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkyl-amino- oder Di- C_{1-3} -Alkyl-aminogruppe annimmt,

5 deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren.

10 8. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

A, X, R^1 , R^2 und R^3 wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert sind und

15 Q ein über ein Kohlenstoff- oder ein Stickstoffatom gebundener Heterocyclus bedeutet, bestehend aus einem Ring A und einem Ring B, der über zwei benachbarte Kohlenstoffatome oder über ein Kohlenstoffatom und ein benachbartes Stickstoffatom mit dem Ring A kondensiert ist, wobei die Ringe A und B mit der Maßgabe, dass A ein 5- oder 6-gliedriger Ring und B ein 6- oder 7-gliedriger Ring ist, ausgewählt sind aus

20

einem 5-gliedrigen, gesättigten, ein- oder zweifach ungesättigten Carbocyclus, in dem ein, zwei oder drei Ringglieder unabhängig voneinander jeweils durch eine $>NR^a$ -Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder, im Fall ungesättigter Ringglieder, durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können, wobei maximal zwei Ringglieder Sauerstoffatom, die nicht direkt miteinander verknüpft sein können, darstellen und maximal ein Ringglied ein Schwefelatom bedeutet, oder

25

einem 6-gliedrigen, gesättigten, ein-, zwei- oder dreifach ungesättigten Carbocyclus, in dem ein, zwei oder drei Ringglieder unabhängig voneinander jeweils durch eine $>NR^a$ -Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder, im Fall ungesättigter Ringglieder, durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können, wobei maximal zwei Ringglieder Sauerstoffatom, die nicht direkt miteinander verknüpft sein können, darstellen und maximal ein Ringglied ein Schwefelatom bedeutet, oder

30

einem 7-gliedrigen, gesättigten, ein-, zwei- oder dreifach ungesättigten Carbocyclus, in dem ein, zwei oder drei Ringglieder unabhängig voneinander jeweils durch eine $>NR^a$ -Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder, im Fall ungesättigter Ringglieder, durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können, wobei maximal zwei Ringglieder Sauerstoff- oder Schwefelatome darstellen und diese nicht direkt miteinander verknüpft sein können, oder

wobei mindestens einer der kondensierten Ringe A und B mindestens ein Heteroatom als Ringglied enthält,

ein oder zwei Methylengruppen als Ringglieder in den 5- bis 7-gliedrigen Ringen A und B jeweils unabhängig voneinander durch Carbonylgruppen ersetzt sein können,

ein oder zwei Kohlenstoffatome als Ringglieder der Ringe A und B durch R^b substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

zwei an benachbarte Kohlenstoff- oder Stickstoffatome oder ein Kohlenstoff- und ein benachbartes Stickstoffatom als Ringglieder der Ringe A oder B gebundene Wasserstoffatome durch eine C_{3-4} -n-Alkylenbrücke ersetzt sein können und so einen Tricyclus bilden, oder

ein an ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom als Ringglied des Ringes A und ein weiteres, an ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom als Ringglied des Ringes B gebundenes Wasserstoffatom, wobei die genannten Ringglieder durch zwei Bindungen voneinander getrennt sind, durch eine C_{2-3} -n-Alkylenbrücke ersetzt sein können und so einen Tricyclus bilden,

wobei in den vorstehend genannten C_{3-4} -n-Alkylenbrücken und C_{2-3} -n-Alkylenbrücken eine oder zwei Methylengruppen unabhängig voneinander durch R^b substituiert sein kann,

R^a ein Wasserstoffatom oder eine lineare oder verzweigte C_{1-3} -Alkylgruppe bedeutet,

in der jedes Wasserstoffatom, sofern es sich nicht in α -Position zu einem Stickstoffatom befindet, durch Fluor ersetzt sein kann,

5 R^b ein Halogenatom oder eine lineare oder verzweigte C_{1-3} -Alkylgruppe bedeutet, in der jedes Wasserstoffatom, sofern es sich nicht in α -Position zu einem Stickstoffatom befindet, durch Fluor ersetzt sein kann,

mit den Maßgaben, dass

10 (i) die Gruppe Q insgesamt nicht mehr als drei Heteroatome als Ringglieder enthält,

(ii) die Gruppe Q insgesamt nicht mehr als zwei Carbonylgruppen als Ringglieder enthält und

15

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren.

20

9. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

A, X, Q und R^1 wie in einem der Ansprüche 1 bis 8 definiert sind und

25 R^2 das Wasserstoffatom oder

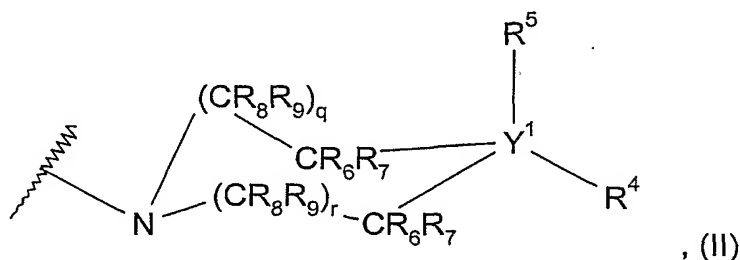
eine Phenylmethylgruppe oder eine C_{2-7} -Alkylgruppe, die in ω -Stellung durch eine Cyclo- C_{3-7} -alkyl-, Cyclo- C_{3-7} -alkenyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-6} -Alkylamino-, Di-(C_{1-6} -alkyl)-amino-, Hydroxycarbonyl-, C_{1-6} -Alkoxycarbonyl-,
30 Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, C_{1-6} -Alkylamino-, 4-Morpholinyl-gruppe substituiert sein kann,

wobei die in den für R^2 vorstehend definierten Gruppen genannten oder als

Substituenten enthaltenen Phenyl- und Pyridinylreste zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Halogen, durch C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-C₁₋₃-alkylamino-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R³ das Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder

R² und R³ zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



in der

Y¹ das Kohlenstoffatom oder, wenn R⁵ ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r, wenn Y¹ das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0 oder 1 oder

q und r, wenn Y¹ das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

R⁴ das Wasserstoffatom, eine Amino-, C₁₋₄-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-alkylamino-, C₁₋₆-Alkyl-, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxycarbonyl-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Cyclo-C₃₋₇-alkyl- oder Cyclo-C₃₋₇-alkenylgruppe, eine Amino-C₂₋₇-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₂₋₇-alkyl-, Di-(C₁₋₄-Alkyl-amino)-C₂₋₇-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminocarbonyl-,

C₁₋₄-Alkyl-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

5 eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Diazinylgruppe, die jeweils durch ein Halogen, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino- Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-gruppe substituiert sein können,

10 ein Heterocyclus ausgewählt aus einer 4- bis 7-gliedrigen Azacycloalkylgruppe, einer 6- bis 7-gliedrigen Oxaza-, S,S-Dioxothiaza- oder Diazacycloalkylgruppe und einer 7- bis 9-gliedrigen Azabicycloalkylgruppe,

15 wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom an Y¹ in Formel (II) gebunden sind,

in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt mit einem Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom verknüpfte Methylengruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann und

20 die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen ein- oder zweifach durch Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyl- oder Hydroxy-C₁₋₃-alkylgruppen oder einfach durch eine Benzyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkyl-, Hydroxycyclo-C₃₋₆-alkyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylcarbonyl-, C₁₋₄-Alkylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl-,
25 Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Hydroxycarbonyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-carbonyl-, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkylcarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylcarbonyl-, Aminosulfonyl-, C₁₋₄-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminosulfonyl-,
30 C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Cyclo-C₃₋₇-alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxyaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxyaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder Hydroxy-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppen substituiert sein

können,

oder auch, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, die Hydroxycarbonyl-, Aminomethyl-, C_{1-4} -Alkyl-aminomethyl- oder Di-(C_{1-4} -Alkyl)-aminomethylgruppe,

5

R^5 ein Wasserstoffatom, einen C_{1-3} -Alkylrest oder, wenn Y^1 ein Stickstoffatom darstellt, auch ein freies Elektronenpaar,

10

R^6 und R^7 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkylgruppe oder auch, wenn Y^1 ein Kohlenstoffatom darstellt, eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe, wobei die beiden C_{1-3} -Alkylgruppen unter Ausbildung eines Ringes miteinander verbunden sein können und

15

R^8 und R^9 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe darstellen,

bedeuten,

20

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, alle in den vorstehend definierten Resten erwähnten oder enthaltenen Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können, jede in den vorstehend definierten Resten enthaltene Methingruppe mit einem Fluoratom, jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann sowie zwei an

25

ein Stickstoffatom gebundene Alkyl- und Alkenylgruppen unter Ausbildung eines 4- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ringes miteinander verbunden sein können,

30

alle in den vorstehend definierten Resten erwähnten oder enthaltenen aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Halogen, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

5

10. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

A, X, Q und R¹ wie in einem der Ansprüche 1 bis 8 definiert sind und

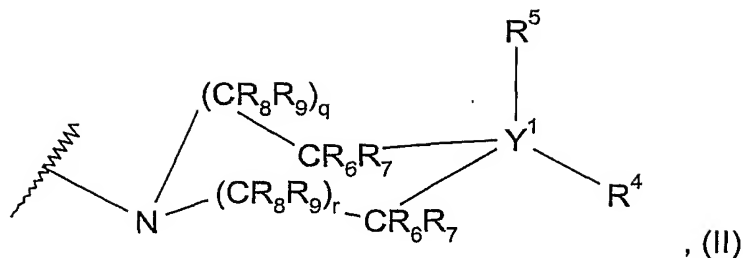
10 R² das Wasserstoffatom oder

eine Phenylmethylgruppe oder eine C₂₋₇-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Cyclo-C₃₋₇-alkyl-, Cyclo-C₃₋₇-alkenyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₆-Alkylamino-, Di-(C₁₋₆-alkyl)-amino-, Hydroxycarbonyl-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-,
15 Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, C₁₋₆-Alkylamino-, 4-Morpholinylgruppe substituiert sein kann,

wobei die in den für R² vorstehend definierten Gruppen genannten oder als Substituenten enthaltenen Phenyl- und Pyridinylreste zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Halogen, durch C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-,
20 C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-C₁₋₃-alkylamino-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-gruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die
25 Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R³ das Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen oder

R² und R³ zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der
30 allgemeinen Formel



in der

Y¹ das Kohlenstoffatom oder, wenn R⁵ ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r, wenn Y¹ das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0 oder 1 oder

q und r, wenn Y¹ das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

R⁴ das Wasserstoffatom, eine Amino-, C₁₋₄-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-alkyl-amino-, C₁₋₆-Alkyl-, Cyclo-C₃₋₇-alkyl-, Cyclo-C₃₋₇-alkenyl-, Amino-C₂₋₇-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₂₋₇-alkyl-, Di-(C₁₋₄-Alkyl-amino)-C₂₋₇-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminocarbonyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Diazinylgruppe, die jeweils durch ein Halogen, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein können,

ein Heterocyclus ausgewählt aus einer 4- bis 7-gliedrigen Azacycloalkylgruppe, einer 6- bis 7-gliedrigen Oxaza- oder Diazacycloalkylgruppe und einer 7- bis 9-gliedrigen Azabicycloalkylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom an Y¹ in Formel (II) gebunden sind,

in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt mit einem Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom verknüpfte Methylengruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann und

5

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen ein- oder mehrfach, beispielsweise ein- bis dreifach, durch C₁₋₃-Alkylgruppen oder eifach durch eine Benzyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylcarbonyl-, Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-, Hydroxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylgruppen substituiert sein können,

10

oder auch, wenn Y¹ das Kohlenstoffatom darstellt, die Hydroxycarbonyl-, Amino-methyl-, C₁₋₄-Alkylaminomethyl- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminomethylgruppe,

15

R⁵ ein Wasserstoffatom, einen C₁₋₃-Alkylrest oder, wenn Y¹ ein Stickstoffatom darstellt, auch ein freies Elektronenpaar,

20

R⁶ und R⁷, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder auch, wenn Y¹ ein Kohlenstoffatom darstellt, eine C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe, wobei die beiden C₁₋₃-Alkylgruppen unter Ausbildung eines Ringes miteinander verbunden sein können und

25

R⁸ und R⁹, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen,

bedeuten,

30

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, alle in den vorstehend definierten Resten erwähnten oder enthaltenen Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können, jede in den vorstehend definierten Resten enthaltene

Methingruppe mit einem Fluoratom, jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann sowie zwei an ein Stickstoffatom gebundene Alkyl- und Alkenylgruppen unter Ausbildung eines 4- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ringes miteinander
5 verbunden sein können,

alle in den vorstehend definierten Resten erwähnten oder enthaltenen aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Halogen, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder
10 verschieden sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

15 11. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

A, X, Q und R^1 wie in einem der Ansprüche 1 bis 8 definiert sind und

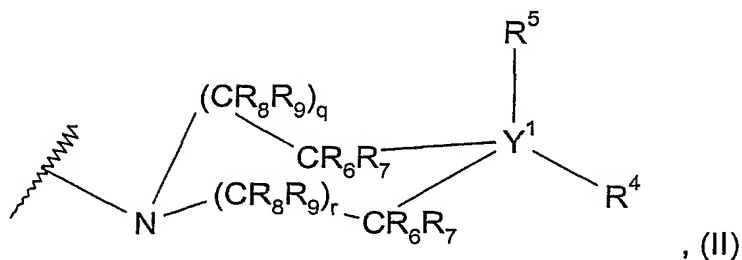
20 R^2 das Wasserstoffatom oder

eine Phenylmethylgruppe oder eine C_{2-7} -Alkylgruppe, die in ω -Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, C_{1-6} -Alkylamino-, Di-(C_{1-6} -Alkyl)-amino-gruppe substituiert sein kann,

25 wobei die vorstehend erwähnte Phenyl- und Phenylmethylgruppe zusätzlich an einem aromatischen Kohlenstoffatom durch Halogen, durch C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylamino- C_{1-3} -alkyl- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-gruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich
30 oder verschieden sein können,

R^3 das Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe darstellen oder

R^2 und R^3 zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



5

in der

Y^1 das Kohlenstoffatom oder, wenn R^5 ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

10

q und r , wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0 oder 1 oder

q und r , wenn Y^1 das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

15

R^4 das Wasserstoffatom, eine Amino-, C_{1-4} -Alkyl-amino-, Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-alkylamino-, C_{1-6} -Alkyl-, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxycarbonyl-, C_{1-6} -Alkoxy-carbonyl-, Hydroxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-6} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Cyclo- C_{3-7} -alkyl- oder Cyclo- C_{3-7} -alkenylgruppe, eine Amino- C_{2-7} -alkyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino- C_{2-7} -alkyl-, Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl-amino)- C_{2-7} -alkyl-, C_{1-6} -Alkoxy-carbonyl-, C_{1-6} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder Hydroxycarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe,

20

eine Phenyl- oder Pyridylgruppe, die jeweils durch ein Halogen, durch eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-4} -Alkyl-amino-, Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-amino-gruppe substituiert sein kann,

25

ein Heterocyclus ausgewählt aus einer 6- bis 7-gliedrige Azacycloalkylgruppe, einer 6- bis 7-gliedrigen S,S-Dioxothiaza- und Diazacycloalkylgruppe und einer 7- bis 9-gliedrige Azabicycloalkylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom an Y^1 in Formel (II) gebunden sind,

in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt mit einem Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom verknüpfte Methylengruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann und

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen ein- oder zweifach durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkyl- oder Hydroxy- C_{1-3} -alkylgruppe, durch eine Benzyl-, Cyclo- C_{3-6} -alkyl-, Hydroxy- C_{3-6} -cycloalkyl-, Cyclo- C_{3-6} -alkyl- C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -Alkylcarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-4} -Alkyl)-amino-, Hydroxycarbonyl-carbonyl-, C_{1-6} -Alkoxycarbonyl-carbonyl-, Hydroxycarbonyl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-4} -Alkylaminosulfonyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminosulfonyl-, Cyclo- C_{3-7} -alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Hydroxyaminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxyaminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder Hydroxy-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppen substituiert sein können,

oder auch, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt die Hydroxycarbonyl-, Aminomethyl-, C_{1-4} -Alkyl-aminomethyl- oder Di-(C_{1-4} -Alkyl)-aminomethylgruppe,

R^5 ein Wasserstoffatom oder, wenn Y^1 ein Stickstoffatom darstellt, auch ein freies Elektronenpaar,

R^6 und R^7 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkylgruppe oder auch, wenn Y^1 ein Kohlenstoffatom darstellt, eine C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe, wobei die beiden C_{1-3} -Alkylgruppen unter Ausbildung eines Ringes miteinander verbunden sein können und

R^8 und R^9 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe darstellen,

bedeuten, deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

12. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

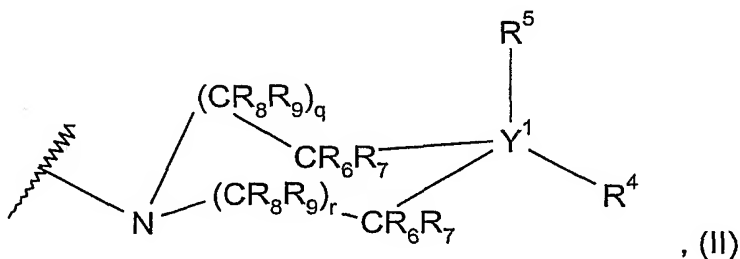
A, X, Q und R^1 wie in einem der Ansprüche 1 bis 8 definiert sind und

R^2 eine Phenylmethylgruppe oder eine C_{2-7} -Alkylgruppe, die in ω -Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, C_{1-6} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-6}$ -Alkyl)-amino-gruppe substituiert sein kann,

wobei die vorstehend genannte Phenyl- und Phenylmethylgruppe an einem aromatischen Kohlenstoffatom durch eine Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylamino- C_{1-3} -alkyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-amino- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein kann,

R^3 das Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe oder

R^2 und R^3 zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



in der

R^6 und R^7 jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Dimethylaminogruppe,

R^8 und R^9 jeweils das Wasserstoffatom und

(a) Y^1 das Kohlenstoffatom,

q und r die Zahlen 0 oder 1,

R^4 das Wasserstoffatom,

eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Pyrimidinylgruppe, die jeweils durch ein Halogen, durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein kann,

eine Hydroxy-, 2-Diethylamino-ethyl-, Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, 4-Amino-piperidin-1-yl-, 4-Methylamino-piperidin-1-yl-, 4-Dimethylamino-piperidin-1-yl-, 4-Hydroxymethyl-piperidin-1-yl-, 4-Hydroxy-piperidin-1-yl-, 4-Methoxy-piperidin-1-yl-, 4-Hydroxy-4-methyl-piperidin-1-yl-, 4-Hydroxy-4-trifluormethyl-piperidin-1-yl-, 4-Ethyl-4-hydroxy-piperidin-1-yl-, 4,4-Dimethyl-piperidin-1-yl-, 4-Amino-4-methyl-piperidin-1-yl-, 4-Hydroxy-4-hydroxymethyl-piperidin-1-yl-, 3-Amino-piperidin-1-yl-, 3-Methylamino-piperidin-1-yl-, 3-Dimethylamino-piperidin-1-yl-, Perhydro-azepin-1-yl-, Perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 4-Methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-, Piperidin-4-yl-, 1-Ethylpiperidin-4-yl-, 1-(2-Hydroxyethyl)-piperidin-4-yl-, 1-Cyclopropyl-piperidin-4-yl-, 1-Cyclopropylmethyl-piperidin-4-yl-, 1-Hydroxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethoxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl-, 1-Hydroxycarbonylethyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethoxycarbonylethyl-piperidin-4-yl-, 1-Hydroxycarbonylethylcarbonyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethoxycarbonylethylcarbonyl-piperidin-4-yl-, 1-Methylsulfonyl-piperidin-4-yl-, 1-Aminosulfonyl-piperidin-4-yl-, 1-Hydroxycarbamoylmethyl-piperidin-4-yl-, 1-(Hydroxy-methyl-carbamoyl)-piperidin-4-yl-, 1-(Methoxycarbamoyl-methyl)-piperidin-4-yl-, Piperazin-1-yl-,

4-Methyl-piperazin-1-yl-, 4-Methylsulfonyl-piperazin-1-yl-, 4-Aminosulfonyl-piperazin-1-yl-, 4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl-, 4-Ethyl-piperazin-1-yl-, 4-(2-Hydroxyethyl)-piperazin-1-yl-, 4-Cyclopropyl-piperazin-1-yl-, 4-Hydroxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl-, 4-Ethoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl-, 4-Hydroxycarbonylethyl-piperazin-1-yl-, 4-Ethoxycarbonylethyl-piperazin-1-yl-, 4-Hydroxycarbonylethylcarbonyl-piperazin-1-yl-, 4-Ethoxycarbonylethylcarbonyl-piperazin-1-yl-, 1,2-Dimethyl-piperazin-1-yl-, 3-Methyl-piperazin-1-yl-, 3,4,5-Trimethyl-piperazin-1-yl-, 3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl-, 3,3,4-Trimethyl-piperazin-1-yl-, 3,3-Dimethyl-piperazin-1-yl-, 3,3,4,5,5-Pentamethyl-piperazin-1-yl-, 3,3,5,5-Tetramethyl-piperazin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, 4,4-Difluor-piperidin-1-yl-, 8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, 8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Azetidin-1-yl-, 1-(Methoxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl-, 1-(Ethoxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl-, 4-(Ethoxycarbonylmethyl)-piperazin-1-yl-, 1-Hydroxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl- oder 4-Hydroxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl-gruppe, und

R^5 ein Wasserstoffatom, oder

(b) Y^1 ein Stickstoffatom,

q und r die Zahlen 1 oder 2,

R^4 das Wasserstoffatom,

eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Pyrimidinylgruppe, die jeweils durch ein Halogen, durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein kann,

eine Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, Cyclopropyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl-, Cyclopropylmethyl-, 2-Diethylamino-propyl-, 1-Chinuclidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethyl-piperidin-4-yl-, 1-(2-Hydroxyethyl)-piperidin-4-yl-, 1-Cyclopropyl-piperidin-4-yl-,

1-Cyclopropylmethyl-piperidin-4-yl-, 1-Hydroxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethoxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl-, 1-Hydroxycarbonyl-ethyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethoxycarbonyl-ethyl-piperidin-4-yl-, 1-Hydroxycarbonyl-ethyl-carbonyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethoxycarbonyl-ethyl-carbonyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethoxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl-, 1-Methylsulfonyl-piperidin-4-yl-, 1-Aminosulfonyl-piperidin-4-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, 8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, 5-Methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl- oder 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl-gruppe und

R⁵ ein freies Elektronenpaar darstellen,

bedeuten, deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

13. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

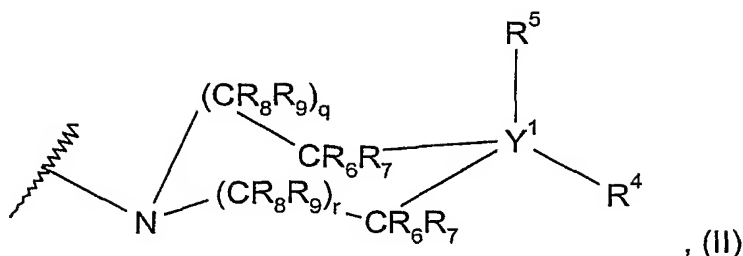
A, X, Q und R¹ wie in einem der Ansprüche 1 bis 8 definiert sind und

R² eine Phenylmethylgruppe oder eine C₂₋₇-Alkylgruppe, die in ω -Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, C₁₋₆-Alkylamino-, Di-(C₁₋₆-Alkyl)-amino-gruppe substituiert sein kann,

wobei die vorstehend genannte Phenyl- und Phenylmethylgruppe an einem aromatischen Kohlenstoffatom durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein kann,

R³ das Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder

R² und R³ zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



in der

5 R^6 und R^7 jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Dimethylaminogruppe,

R^8 und R^9 jeweils das Wasserstoffatom und

(a) Y^1 das Kohlenstoffatom,

10

q und r die Zahlen 0 oder 1,

R^4 das Wasserstoffatom,

15

eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Pyrimidinylgruppe, die jeweils durch ein Halogen, durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein kann,

20

eine Hydroxy-, 2-Diethylamino-ethyl-, Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, 4-Aminopiperidin-1-yl-, 4-Methylamino-piperidin-1-yl-, 4-Dimethylamino-piperidin-1-yl-, 3-Amino-piperidin-1-yl-, 3-Methylamino-piperidin-1-yl-, 3-Dimethylamino-piperidin-1-yl-, Perhydro-azepin-1-yl-, Perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 4-Methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-, Piperidin-4-yl-, 1-Ethylpiperidin-4-yl-, 1-Cyclopropyl-piperidin-4-yl-, 1-Cyclopropylmethyl-piperidin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Methyl-piperazin-1-yl-, 4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl-, 4-Ethyl-piperazin-1-yl-, 4-Cyclopropyl-piperazin-1-yl-, 1,2-Dimethyl-piperazin-1-yl-, 3-Methyl-piperazin-1-yl-, 3,4,5-Trimethyl-piperazin-1-yl-, 3,5-Dimethyl-piperazin-

25

1-yl-, 3,3,4-Trimethyl-piperazin-1-yl-, 3,3-Dimethyl-piperazin-1-yl-,
3,3,4,5,5-Pentamethyl-piperazin-1-yl-, 3,3,5,5-Tetramethyl-piperazin-1-
yl-, Morpholin-4-yl-, 4,4-Difluor-piperidin-1-yl-, 8-Methyl-8-aza-
bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, 8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Azetidin-1-yl-,
5 1-(Methoxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl-, 1-(Ethoxycarbonylmethyl)-
piperidin-4-yl-, 4-(Ethoxycarbonylmethyl)-piperazin-1-yl-, 1-Hydroxycar-
bonylmethyl-piperidin-4-yl- oder 4-Hydroxycarbonylmethyl-piperazin-
1-yl-gruppe, und

10 R^5 ein Wasserstoffatom, oder

(b) Y^1 ein Stickstoffatom,

q und r die Zahlen 1 oder 2,

15 R^4 das Wasserstoffatom,

eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Pyrimidinylgruppe, die jeweils durch ein
Halogen, durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Methyl-
20 oder Methoxygruppe substituiert sein kann,

eine Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, Cyclopropyl-, Cyclopropylmethyl-,
2-Diethylamino-propyl-, 1-Chinuclidin-3-yl-, 1-Piperidin-4-yl-, 1-Methyl-
piperidin-4-yl-, 1-Ethyl-piperidin-4-yl-, 1-Cyclopropyl-piperidin-4-yl-,
25 1-Cyclopropylmethyl-piperidin-4-yl-, 1-Hydroxycarbonylmethyl-piperi-
din-4-yl- oder 1-Ethoxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl-gruppe und

R^5 ein freies Elektronenpaar darstellen,

30 bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren
Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbeson-
dere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen
Säuren oder Basen.

14. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

A und X jeweils ein Sauerstoffatom darstellen,

5

R¹ eine 1,3,4,5-Tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on-3-yl-, 3,4-Dihydro-1*H*-chinazolin-2-on-3-yl-, 5-Phenyl-2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-on-2-yl-, 1,3-Dihydro-imidazo[4,5-*c*]-chinolin-2-on-3-yl-, 1,3-Dihydro-naphth[1,2-*d*]imidazol-2-on-3-yl-, 1,3-Dihydro-benzimidazol-2-on-3-yl-, 4-Phenyl-1,3-dihydro-imidazol-2-on-1-yl-, 3,4-Dihydro-1*H*-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-on-3-yl- oder 3,4-Dihydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-2-on-3-yl-gruppe oder zusammen mit dem Piperidinring in Formel (I) die 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-3',1-benzoxazin'-4,4'-piperidin-1-yl-gruppe bedeutet,

10

und R² und R³ wie in einem der Ansprüche 1 oder 2 definiert sind,

15

wobei die vorstehend unter R¹ erwähnten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch eine Methoxygruppe monosubstituiert sein können,

und wobei alle in den unter R¹ definierten Resten erwähnten oder enthaltenen aromatischen und heteroaromatischen Reste und Molekülteile zusätzlich durch Halogenatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

20

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

25

15. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

30

A und X jeweils ein Sauerstoffatom bedeuten,

R¹ wie in Anspruch 5 definiert ist,

Q in Anspruch 8 definiert ist,

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren
5 Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

16. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

10 A und X jeweils ein Sauerstoffatom darstellen,

R¹ wie in Anspruch 5 definiert ist,

15 Q wie in Anspruch 8 definiert ist,

R² und R³ wie in Anspruch 12 definiert sind,

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren
20 Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

17. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, die in
25 Tabelle der Beschreibung mit (1) bis (606) fortlaufend nummeriert sind,

deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Salze.

18. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1:

30 (1) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(R)-1-(7-methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-
1-yl]-2-oxo-ethylester,

- (2) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(4-amino-3-methyl-5-nitro-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperi-
din-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- 5
- (3) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(3,4-diamino-5-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-
1-yl]-2-oxo-ethylester,
- 10
- (4) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-
piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- 15
- (5) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2,4,4'-bipiperidiny-1-yl-1-(7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-
ethylester,
- 20
- (6) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperi-
din-1-yl)-ethylester,
- 25
- (7) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(2,7-dimethyl-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-
1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- 30
- (8) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-
piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- (9) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(2-cyclopropyl-7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-
piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

- (10) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(7-methyl-2-trifluormethyl-
1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,
- 5 (11) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(2-methoxy-7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-
piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- 10 (12) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(8-methyl-chinoxalin-6-yl-
methyl)-2-oxo-ethylester,
- 15 (13) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-{2-[(*Z*)-cyanimino]-7-methyl-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl}-2-
[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- (14) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(7-methyl-1*H*-benztriazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-
piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- 20 (15) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(7-methyl-1*H*-benzimidazol-
5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,
- 25 (16) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-
piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyleste,
- 30 (17) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-
piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- (18) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-

(*R*)-2-(4-amino-4-methyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,

(19) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(1'-sulfa-
moyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-ethylester,

(20) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-
benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,

(21) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-
piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

(22) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-
piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

(23) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-(1'-methyl-
4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethylester,

(24) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-(4-hydroxy-
1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-2-oxo-ethylester,

(25) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(1'-sul-
famoyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-ethylester,

(26) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-(1'-methan-

sulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethylester,

(27) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-[4-(8-methyl-
5 8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

(28) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-pi-
perazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester,

(29) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-4,4'-bipiperidiny-1-yl-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-
6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,

(30) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-pi-
peridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester,

(31) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-(4-amino-4-methyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-
dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,

(32) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-(1'-ethoxy-
carbonylmethyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethylester,

(33) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-di-
hydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,

(34) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-
6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,

- (35) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-[4-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-
2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,
- 5
- (36) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-(4-cyclohexyl-piperazin-1-yl)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benz-
oxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,
- 10
- (37) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-
(tetrahydro-pyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethylester,
- 15
- (38) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(3,4-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-(4-hydroxy-
4-hydroxymethyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-2-oxo-ethylester,
- 20
- (39) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-
piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- 25
- (40) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-pipera-
zin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- 30
- (41) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-
6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,
- (42) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-(4-hydroxy-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdi-
oxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,

- (43) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-(4-morpholin-4-yl-
piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester,
- 5 (44) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(5-oxo-
perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethylester,
- (45) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
10 (*R*)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-
1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,
- (46) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperi-
15 din-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- (47) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-1,4'-bipiperidiny-1'-yl-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-yl-
methyl)-2-oxo-ethylester,
- 20 (48) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-[4-(8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-1-(8-methyl-2,3-
dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,
- 25 (49) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-[4-(5-methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-piperidin-1-yl]-1-(8-methyl-
2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,
- (50) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
30 (*R*)-2-[4-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-1-(8-methyl-2,3-dihydro-
1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,
- (51) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-

(*R*)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester,

5 (52) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester,

10 (53) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,

(54) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-(4-amino-4-methyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,

15 (55) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,

20 (56) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-[4-(4-methansulfonyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(8-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzdioxin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,

25 (57) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(8-methyl-imidazo[1,5-*a*]pyridin-6-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

(58) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(8-methyl-imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester,

30 (59) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(8-methyl-imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-

piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Salze.

5 19. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 18 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

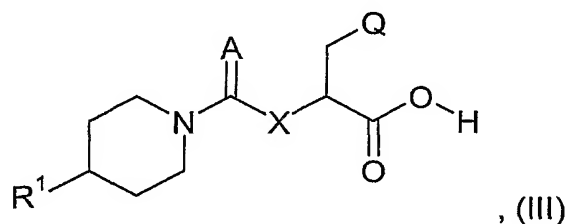
20. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 18
10 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 19 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

21. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 19 zur
Herstellung eines Arzneimittels zur akuten und prophylaktischen Behandlung von
Kopfschmerzen, insbesondere Migräne- bzw. Cluster-Kopfschmerz, zur Behandlung
15 von nicht-insulinabhängigem Diabetes mellitus ("NIDDM"), des complex regional pain
syndrome (CRPS1), kardiovaskulärer Erkrankungen, Morphintoleranz,
Clostridiumtoxin-bedingten Durchfallerkrankungen, Erkrankungen der Haut,
insbesondere thermische und strahlenbedingte Hautschäden inklusive Sonnenbrand,
entzündlicher Erkrankungen, z.B. entzündlicher Gelenkerkrankungen (Arthritis),
20 neurogenen Entzündungen der oralen Mucosa, entzündlichen Lungenerkrankungen,
allergischer Rhinitis, Asthma, Erkrankungen, die mit einer überschießenden
Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter Gewebedurchblutung
einhergehen, z.B. Schock und Sepsis, zur Linderung von Schmerzzuständen, oder
zur präventiven oder akut-therapeutisch Behandlung der Symptomatik
25 menopausaler, durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluß verursachter
Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen sowie hormonbehandelter
Prostatakarzinompatienten.

22. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 20, dadurch
30 gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Weg eine Verbindung nach einem der
Ansprüche 1 bis 19 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder
Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

23. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass

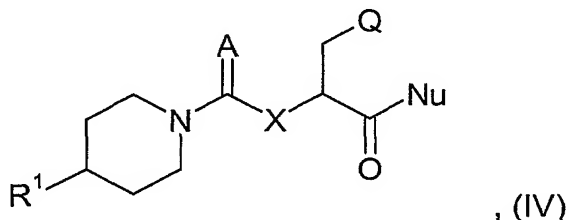
- (a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der alle
5 Reste wie im Anspruch 1 definiert sind, eine Carbonsäure der allgemeinen Formel



- 10 in der alle Reste wie im Anspruch 1 definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen Formel HNR^2R^3 , in der R^2 und R^3 wie im Anspruch 1 definiert sind, gekuppelt wird oder

- (b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der alle Reste wie im Anspruch 1 definiert sind, eine Verbindung der allgemeinen Formel

15



mit einem Amin der allgemeinen Formel HNR^2R^3 , in denen alle Reste wie im Anspruch 1 definiert sind und Nu eine Austrittsgruppe bedeutet, gekuppelt wird,

- 20 wobei gewünschtenfall vor Durchführung der Kupplungsreaktionen in den Ausgangsverbindungen gegebenenfalls vorhandene Carbonsäurefunktionen, primäre oder sekundäre Aminofunktionen oder Hydroxyfunktionen durch übliche Schutzreste geschützt und gegebenenfalls verwendete Schutzreste nach Durchführung der Reaktion wieder abgespalten werden,

25

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (I) in ihre

Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (I) in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze

5 übergeführt wird.